

**Präattentive Informationsverarbeitungsprozesse
bei Panikstörung**

Abhandlung
Zur Erlangung der Doktorwürde
der Philosophischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
Stephan Ludewig

von
Deutschland

Angenommen auf Antrag von Herrn Prof. Dr. med. D. Hell
und PD Dr. med. Franz X. Vollenweider

Studentendruckerei, Zürich, 2003

1. INHALTSVERZEICHNIS

1. INHALTSVERZEICHNIS	2
2. ZUSAMMENFASSUNG	4
3. THEORETISCHER UND EMPIRISCHER HINTERGRUND	6
3.1. NOSOLOGIE	6
3.1.1 KLASSIFIKATION	6
3.1.2 EPIDEMIOLOGIE	7
3.1.3 KOMORBIDITÄTEN	7
3.2 ÄTIOLOGIE	8
3.2.1 NEUROANATOMIE	8
3.2.2 KOGNITIVES MODELL	8
3.2.2 NEUROBIOLOGISCHE MODELLE	9
3.2.2.1 PRÄATTENTIVES ALARMSYSTEM	9
3.2.3 NEUROCHEMIE	11
3.2.3.1 SEROTONIN	11
3.2.3.2. NORADRENALIN	11
3.2.3.3 BENZODIAZEPINE/GABA (BENZODIAZEPINE UND GAMMA-AMINO-BUTTERSÄURE)	12
3.2.3.4 ANDERE NEUROTRANSMITTER UND –REGULATOREN	12
3.3 DER AKUSTISCHE SCHRECKREFLEX	13
3.3.1 MODULATION DES SCHRECKREFLEXES DURCH EINEN PRÄPULS	14
3.3.2 MODULATION DURCH REPETITIVE STIMULI	15
3.3.3 MODULATION DURCH EMOTIONEN	16
3.3.4 FUNKTIONELLE NEUROANATOMIE	17
3.3.5 MODULATION DURCH PSYCHOPHARMAKA	18
3.3.6 FRÜHE INFORMATIONSVERARBEITUNGSPROZESSE	20
3.4 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG	22
4. MATERIAL UND METHODIK	23
4.1 BEWILLIGUNG	23
4.2 VERSUCHSPERSONEN	23
4.2.1 DIAGNOSE UND SYMPTOMATIK	23
4.3 MESSUNG DES SCHRECKREFLEXES	25
4.3.1 EMG	25
4.4 PSYCHOMETRISCHE SKALEN	26
4.4.1 STATE-TRAIT-ANGSTINVENTAR (STAI)	26
4.4.2 SYMPTOM-CHECK-LIST-90 (SCL-90 R)	27
4.4.3 HAMILTON ANGST SKALA (HAMA)	27
4.4.4 FRAGEBOGEN ZU KÖRPERBEZOGENEN ÄNGSTEN, KOGNITIONEN UND VERMEIDUNG (AKV)	27
4.4.5 PANIK- UND AGORAPHOBIE-SKALA (PAS)	28
4.4.6 CLINICAL GLOBAL IMPRESSION SCALE (CGI)	28
4.4.7 HAMILTON DEPRESSIONS SKALA (HAMD)	29
4.4.8 BECK DEPRESSIONS INVENTAR (BDI)	29
4.5 VERSUCHSABLAUF	29
4.6 STATISTISCHE AUSWERTUNG	30

5. RESULTATE	30
5.1 PSYCHOMETRISCHE SKALEN	30
5.2 SCHRECKREFLEX AMPLITUDEN UND HABITUATION	31
5.3 PRÄPULS-INHIBITION (PPI)	32
5.4 KORRELATIONEN: PSYCHOLOGIE UND PPI	33
5.5 LATENZMASSE: ONSET-LATENZ, PEAK-LATENZ, LATENZ-FASZILITIERUNG	34
6. DISKUSSION	35
6.1 DER SCHRECKREFLEX	35
6.2 DIE HABITUATION	37
6.3 DIE PRÄPULS-INHIBITION	38
6.4 KOGNITIVE PROZESSE UND PANIKSTÖRUNG	40
6.5 PRÄATTENTIVES ALARMSYSTEM	41
6.6 GÜLTIGKEIT	42
6.7 AUSBLICK	44
8. SUMMARY	46
9. BIBLIOGRAPHIE	48
10. ANHANG	66
10.1 ABBILDUNGEN	66
ABB. 1. SCHRECKREFLEX AMPLITUDEN	66
ABB. 2. HABITUATION (IN %)	67
ABB. 3. PRÄPULS-INHIBITION (IN %)	68
ABB. 4. KORRELATION ZWISCHEN TRAIT-ANGST UND PPI (PP240)	69
ABB. 5. KORRELATION ZWISCHEN STATE-ANGST UND PPI (PP30)	70
ABB. 6. KORRELATION ZWISCHEN STATE-ANGST UND PPI (PP2000)	71
ABB. 7. KORRELATION ZWISCHEN ÄNGSTLICHKEIT IM SCL-90 UND PPI (PP30)	72
ABB. 9. DAS PRÄATTENTIVE ALARMSYSTEM	74
11 DANKSAGUNG UND LEBENS LAUF	75
11.1 DANKSAGUNG	75
11.2 CURRICULUM VITAE	76

2. ZUSAMMENFASSUNG

Die Panikstörung ist eine häufige und beeinträchtigende Angststörung. Das klinische Bild ist mit wiederholt, spontan und unerwartet auftretenden Panikattacken assoziiert, die situationsunspezifisch sind. Zudem besteht eine vegetative Begleitsymptomatik, die sich in Palpitationen, Schwindel, Benommenheit, Erstickungsgefühlen, Atemnot oder Übelkeit äussert und als sehr unangenehm und bedrohlich erlebt wird. Die Hypothese der Untersuchung ist, dass Panikpatienten präattentive Informationsverarbeitungsstörungen aufweisen, welche im Zusammenhang mit der Angst stehen.

In der aktuellen Untersuchung wurden präattentive Informationsverarbeitungsprozesse bei 33 Panikpatienten untersucht. Die Masse der Panikpatienten wurden mit alters- und geschlechtsgematchten 42 Kontrollpersonen verglichen. Zudem wurde ein Vergleich zu einer weiteren klinischen Population durchgeführt, die aus 12 Patienten mit einer unipolaren rezidivierenden Depression bestand. Die Patienten waren teilweise mediziert, teilweise unmediziert. Als Methode wurde der akustische Schreckreflex (Amplitude) und seine Plastizität (Präpuls-Inhibition und Habituation) gewählt. Der Schreckreflex (startle reflex) ist eine protektive Reflexantwort der Muskulatur, die kurz nach der Präsentation eines starken akustischen, visuellen oder taktilen exterozeptiven Stimulus auftritt. Die normale Suppression des ausgelösten Schreckreflexes durch einen vorgeschalteten, kaum wahrnehmbaren Präpuls bzw. die Reduzierung der Reflexamplitude wird als „Präpuls-Inhibition“ (PPI) bezeichnet. Angewandt wurde das passive Paradigma, das heisst die Versuchsanordnung bestand ohne Instruktionen bezüglich Aufmerksamkeitsfokussierung, ohne emotionale Stimuli und ohne Konditionierung von Furcht.

Die Resultate der aktuellen Studie zeigten signifikante Veränderungen der Informationsverarbeitungsprozesse bei Panikstörung. Panikpatienten weisen im Vergleich zu Kontrollpersonen und Patienten mit unipolar rezidivierender Depression eine Erhöhung der Schreckreflexantwort auf. Desweiteren besteht bei Patienten mit Panikstörung eine verminderte Habituation und eine markant verminderte Präpuls-Inhibition (PPI). Diese dysfunktionalen präattentiven Informationsverarbeitungsprozesse stehen in einem korrelativen Zusammenhang sowohl mit Trait- als auch mit State-Angst.

Die vorliegenden Resultate weisen daraufhin, dass bei Patienten mit Panikstörung im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen und Patienten mit Depression Defizite in frühen, präattentiven Formen der sensorischen Informationsverarbeitungsprozesse bestehen.

Die protektive schützende Funktion der Präpuls-Inhibition und Habituation in der präattentiven Informationsverarbeitung ist vermindert, dies bedeutet, dass Reizverarbeitungen bei Patienten mit Panikstörung ohne Abschwächung durch Filter- und Kontrollmechanismen stattfinden, so dass Wahrnehmungs- und Enkodierungsprozesse nicht vollständig und in dysfunktionaler Weise ablaufen. Wenn die Plastizität des akustisch ausgelösten Schreckreflexes bei Panikpatienten verändert ist und eine Verminderung von sensorischen Inhibitions- und Suppressionsleistungen von externalen und internalen Reizen besteht, ist anzunehmen, dass sich Patienten mit Panikstörung in einem erhöhten Status von Angst befinden. Diese Resultate stehen im Einklang mit der theoretischen Annahme, dass bei Panikstörung eine Überaktivierung eines präattentiven Alarmsystems vorliegt, dass eine rasche, präattentive Erkennung von Neuigkeit und Gefahr leistet und im Zusammenhang mit limbischen Strukturen, insbesondere dem septohippocampalen System und der Amygdala, diskutiert wird.

3. THEORETISCHER UND EMPIRISCHER HINTERGRUND

Die Diagnose der Panikstörung wurde 1980 eingeführt und ist eine häufig diagnostizierte psychiatrische Erkrankung. Es bestehen unterschiedliche Konzepte in verhaltenstheoretischen, therapeutischen, neurophysiologischen und neurobiologischen Ansätzen zur Panikstörung. Mit dieser Dissertation sollen präattentive Informationsverarbeitungsprozesse und deren Beziehung zu psychologischen und kognitiven Variablen bei Panikstörung erforscht und diskutiert werden.

3.1. Nosologie

3.1.1 Klassifikation

Mit dem Erscheinen des Diagnosesystems DSM-III (APA, 1980) ist eine neue Einteilung der Angststörungen vorgenommen worden, die sich inzwischen weltweit durchgesetzt hat. Neu war insbesondere die Einführung von Panikstörung und Agoraphobie. Das in Europa übliche Klassifikationssystem ICD-10 (DIMDI, 1994) übernahm die Einteilung des DSM zum grössten Teil. Einen wesentlichen Unterschied zwischen DSM-IV und ICD-10 bildet die Einordnung von Zwangsstörung und posttraumatischer Belastungsstörung. Diese beiden Störungsbilder werden im DSM-III-R (APA, 1987) und in der neuen Fassung des DSM-IV (APA, 1994) den Angststörungen zugeordnet, im ICD-10 gehören sie zur gleichen Obergruppe (Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen), werden aber mit der zweiten Ziffer einer anderen Untergruppe zugeordnet (Zwangsstörungen bzw. Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen). In dieser Arbeit wird der Begriff „Panikstörung“ im Sinne des DSM-IV (APA, 1994) und ICD-10 (DIMDI, 1994) benutzt, welche zum Zeitpunkt der durchgeführten Untersuchungen die international aktuell gültigen Diagnosemanuale waren.

Diagnose	ICD 10	DSM IV
Panikstörung	F 41.0	Ohne Agoraphobie: 300.01 Mit Agoraphobie: 300.21
Agoraphobie	Mit Panikstörung: F 40.00 Ohne Panikstörung: F 40.01	Ohne Panikstörung: 300.22

Kurzdefinition

Das klinische Bild der Panikstörung, umfassender beschrieben als Paniksyndrom, ist typischerweise mit wiederholten, spontan und unerwartet auftretenden Panikattacken assoziiert, die nicht an eine spezifische Situation gebunden sind. Weiter besteht eine vegetative Überaktivität, die sich in verschiedenen Symptomen, wie Palpitationen, Schwindel, Benommenheit, Erstickungsgefühlen, Atemnot oder Übelkeit manifestiert, und welche als sehr unangenehm und bedrohlich erlebt werden. Psychische Phänomene wie Depersonalisations- oder Derealisationserscheinungen können zusätzlich auftreten.

3.1.2 Epidemiologie

Die Panikstörung ist eine beeinträchtigende und häufig auftretende Angststörung. Nach unterschiedlichen Studien ECA (Epidemiological Catchment Area) und MFS (Münchener Follow-Up Studie) ergaben sich übereinstimmend für Panikstörung ohne Agoraphobie eine Halb-Jahres-Prävalenzrate zwischen 0.6 bis 1.1 %, die Lebenszeit-Prävalenzrate liegt bei 1.4 bis 2.4 %, eine Ein-Jahres Prävalenz von 1 % wurde in der Zürich Studie gefunden (Vollrath & Angst, 1989). Bei Panikstörung mit Agoraphobie liegen die Prävalenzangaben der ECA und MFS Studie zwischen 2.7 und 5.8 % für den Halbjahres-Zeitraum, für die Lebenszeit zwischen 3.4 und 9 % (Wittchen, 1988). Frauen erkranken nach diesen Studien doppelt bis dreimal so häufig an einer Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie.

Weissman und Mitarbeiter (1993) berichten, dass bei Verwandten ersten Grades das Risiko, eine Panikstörung zu entwickeln, zwischen 7.7 und 20.5 % liegt.

3.1.3 Komorbiditäten

Es besteht eine Assoziation der Lebenszeitprävalenzen von Panikstörung und depressiven Episoden (Odd Ratios 6.8) (Wittchen et al., 2000; Kessler et al., 1998) und eine erhöhte Tendenz zum Substanz- sowie zum Alkoholmissbrauch (Schuckit et al., 1997).

Weitere Komorbiditäten bestehen zur generalisierten Angststörung, zu sozialen und spezifischen Phobien, zum Somatisierungssyndrom und zur Hypochondrie (Salkovskis & Clark, 1993).

3.2 Ätiologie

3.2.1 Neuroanatomie

Die neuralen Korrelate von Panikstörung sind mit unterschiedlichen bildgebenden Verfahren untersucht worden, wobei die cerebrale Aktivität häufig vor und während substanzinduzierter (Laktat, CO₂ etc.) Panikanfälle aufgezeichnet wurde. Insgesamt bestehen deutliche Hinweise für strukturelle und funktionale cerebrale Auffälligkeiten in der temporalen, hippocampalen und rechten parahippocampalen Region (Reiman et al., 1984; Nordahl et al., 1990; Bisaga et al., 1998). Einige Studien berichten von funktionellen frontalen kortikalen Abnormalitäten sowie von einer erhöhten okzipitalen Aktivität bei Panikstörung (Reiman et al., 1986; DeCristofaro et al., 1993). Drevets und Mitarbeiter (1995) zeigten, dass eine erhöhte Aktivität im lateralen orbitalen und anterioren insulären Cortex und im anteromedialen Cerebellum während laktatinduzierter Panikanfälle vorliegt.

3.2.2 Kognitives Modell

Der Wahrnehmung interner Reize und der Aufmerksamkeit auf körpereigene Vorgänge wird in kognitiven Modellen besondere Bedeutung zugesprochen. Panikanfälle entstehen demnach durch positive Rückkopplung zwischen wahrgenommenen externen und internen (somatischen) Reizen und deren Assoziation mit Gefahr. Diese Assoziationen und Missinterpretationen lösen erneut körperliche Veränderungen aus, die wahrgenommen und als „Katastrophe“ oder „Lebensbedrohung“ interpretiert werden. Dieser Prozess wird als „circulus vitiosus“ beschrieben und führt schliesslich zu einem Panikfall (Clark, 1986).

Ein bedeutsamer Aspekt der Panikstörung ist die antizipatorische Angst, welche sich sekundär entwickelt. Gorman und Mitarbeiter nehmen an, dass wiederholte Panikattacken einen Status von chronischer Erwartungsangst erzeugen, aus dem wiederum eine reduzierte Schwelle in der Ansprache auf unterschiedliche Stressoren resultiert (Gorman et al., 1989).

Es liegen empirische Hinweise für die Gültigkeit dieser Modelle vor. So zeigten Patienten mit Panikstörung in Fragebögen zur Messung von „Angst vor der Angst“ oder „Angst vor körperlichen Symptomen“ höhere Werte als Kontrollgruppen mit anderen klinischen Störungen oder Kontrollgruppen ohne psychische Störungen (Chambless et al., 1984). Hibbert (1984) untersuchte Generalisierte Angst und Panikstörung hinsichtlich aufmerksamkeitsbezogener kognitiver Prozesse. Es wurden in Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen (Beck et al., 1974) eine Präsenz von charakteristischen ideationalen Komponenten bei Patienten mit Panikstörung gefunden. Das zentrale Thema der kognitiven

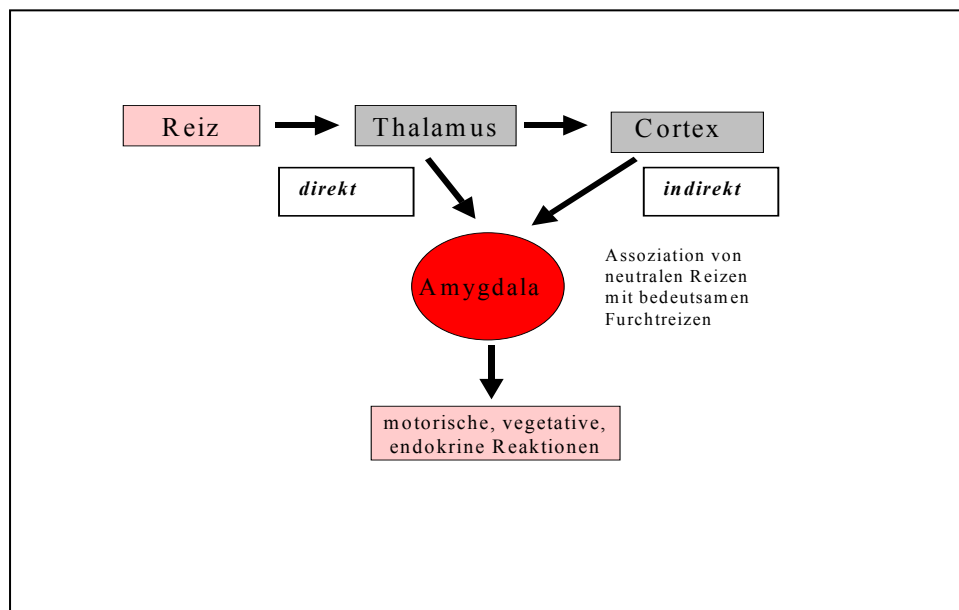
Prozesse kann mit „persönlicher Gefahr“ umschrieben werden. Kognitive Prozesse bei Panikstörung mit Panikattacken sind nach dieser Studie vor allem fokussiert auf Furcht vor physischen, psychologischen oder sozialen Katastrophen. Patienten mit diagnostizierter Panikstörung, die zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Panikattacken hatten, weisen dabei eine geringere Stärke der dysfunktionalen kognitiven Prozesse auf. Die Daten lassen zusätzlich darauf schliessen, dass die oben beschriebenen typischen ideationalen Komponenten bei Panikstörung eine Reaktion auf somatische Reize darstellen können.

3.2.2 Neurobiologische Modelle

3.2.2.1 Präattentives Alarmsystem

Das Präattentive Alarmsystem ist ein System, dass eine rasche, präattentive Erkennung von Neuigkeit und Gefahr leistet. Bewusste, aufmerksamkeitsbezogene Informationsverarbeitung wird initiiert und auf mögliche Quellen der Bedrohung gerichtet. Vorwiegend wird dieses System mit dem Thalamus und limbischen Strukturen, insbesondere dem septohippocampalen System und der Amygdala in Verbindung gebracht. Dem Neocortex wird durch dieses präattentive Alarmsystem signalisiert, dass ein potentiell gefährlicher und neuer Reiz vorliegt, der aufmerksam verarbeitet werden muss (Gray, 1982). Aufsteigende neuromodulatorische Systeme werden aktiviert, die die neuronale Aktivität synchronisieren und stabilisieren. Das präattentive Alarmsystem ist bei Angst- und Panikstörung möglicherweise von besonderer Bedeutung. Liegt eine Überaktivierung vor, kann dies zu Dysfunktionen in aufsteigenden Transmittersystemen, zu Symptomen von Angst, zu Aufmerksamkeitsstörungen und zu Störungen von anderen kognitiven Funktionen führen (Gray, 1982; Gray et al., 1991).

Funktionell neuroanatomische Studien von LeDoux beziehen sich auf das präattentive Alarmsystem. LeDoux erforschte in den letzten Jahren, vorwiegend an furchtkonditionierten Ratten, die neuronalen Grundlagen und Funktionen eines Frühwarn-Alarmsystems und mögliche Implikationen für die Entstehung von Angstreaktionen (LeDoux, 1986; 1995; 2000). Demnach ist die Amygdala die zentrale Schaltstelle für die Verarbeitung von Emotionen und das Erlernen von konditionierten Angstreaktionen (LeDoux, 2000).



Sensorische Informationen werden indirekt vom Thalamus zum Cortex oder direkt vom Thalamus zur Amygdala übertragen und erzeugen eine Furchtreaktion. Thalamische Projektionen in den basolateralen Teil der Amygdala ermöglichen die Grobdetektion bedrohlicher Reize, was evolutionär den Vorteil einer frühen Aktivierung der Amygdala aufweist. Protektive motorische, physiologische und endokrine Reaktionen werden automatisch initiiert, bevor diese Reize neocortikal verarbeitet werden können. Nach LeDoux werden wahrscheinlich solche automatisch Reaktionen direkt durch neue, intensive Reize ausgelöst. Die Funktion des basolateralen Kern der Amygdala ist es zusätzlich, ohne Verarbeitung in den sensorischen Cortices, klassisch konditionierte Assoziationen zwischen unkonditionierten Angststimuli und neutralen Stimuli zu bilden, so dass automatisierte Angstreaktionen ebenso automatisch ausgelöst werden können (LeDoux, 2000). Durchtrennungen der cortiko-amygdalaminischen Verbindungen führt zu keiner Beeinträchtigung der Furchtkonditionierbarkeit, so dass die Verarbeitung der Information über den indirekten Weg über den Assoziationskortex nicht notwendig für das Erlernen einer konditionierten Angstreaktion sind. Die intakte Verbindung zwischen Neocortex und Amygdala hingegen ist für die Löschung erlernter Furchtreaktionen notwendig, nicht aber für die Furchtkonditionierung selbst.

3.2.3 Neurochemie

3.2.3.1 Serotonin

Zahlreiche klinische Studien weisen unterschiedliche Ergebnisse in Bezug auf serotonerge Dysfunktionen bei Panikstörungen auf. Zum Beispiel wirkt der indirekte 5-HT Agonist Fenfluramin (oder d-Fenfluramin) bei Panikpatienten in klinischen Studien angstausslösend, löst jedoch in Provokationstests eher generalisierte und antizipatorische Ängste als Panik aus (Targum & Marshall, 1989; Mortimore & Anderson, 2000). Ebenso löst der partielle 5-HT Agonist m-Chlorophenylpiperazin (m-CPP) Angst aus (Charney et al., 1987), ob 5-HT_{1A} oder noch andere postsynaptische 5-HT Rezeptoren für diese Reaktionen verantwortlich sind ist noch unklar, da m-CPP auch hohe Affinitäten für 5-HT_{2B} und 5-HT_{2C} Rezeptoren hat. Die Hypothese einer Übersensitivität postsynaptischer Serotoninrezeptoren (5-HT_{1A}) bei der Panikstörung bedarf noch weiterer Überprüfungen. Hingegen ist die Hypothese, dass bei Panikstörung ein 5-HT Mangel vorliegt, dürfte indirekt in verschiedenen Studien erhärtet worden. Als wirksamste Medikation bei Panikstörungen sind in den letzten Jahren mehrfach selektiv serotonerg wirkende Antidepressiva (SSRIs) beschrieben worden (Sheehan, 1999; Zohar & Westenberg 2000). Auch hier wird bei Panikpatienten hypothetisch eine veränderte prä- und postsynaptische Rezeptorsensitivität angenommen (Lesch et al., 1992).

3.2.3.2. Noradrenalin

Weitere Studien weisen bei Panikstörungen aufgrund pharmakologischer Stimulation des noradrenergen Systems auf eine Verstärkung von physiologischen, endokrinen und psychologischen Reaktionen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen hin. Beispielsweise reagieren Patienten mit Panikstörung sehr sensitiv und angstvoll auf den α_2 -Rezeptor-Antagonisten Yohimbin, während der α_2 -Rezeptor-Agonist Clonidin angstlösend wirkt (Charney et al., 1992). Diese Wirkungen liessen insgesamt eine präsynaptische α_2 -Rezeptor-Hyposensitivität und vermehrte Transmission von Noradrenalin annehmen. Studien zu weiteren Bereichen der noradrenergen Funktionen mit Isoproterenol fanden eine β -adrenerge Sensitivität (Maddock et al., 1993). Nicht übereinstimmend mit der Noradrenalin-hyperaktivitäts-Hypothese ist, dass MHPG (3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglycol), ein Abbauprodukt von Noradrenalin, im Plasma von Patienten mit Panikstörung selten erhöht ist (Gurguis & Uhde, 1998).

3.2.3.3 Benzodiazepine/GABA (Benzodiazepine und Gamma-Amino-Buttersäure)

Benzodiazepine, wie z.B. Alprazolam, zeigen in klinischen Studien eine bedeutsame angstlösende Wirkung bei Panikstörung und unterstützen indirekt die Hypothese einer Dysregulation von Benzodiazepin-Rezeptorfunktionen (Spiegel, 1998). Benzodiazepine verstärken die inhibitorische Wirkung des Neurotransmitters GABA (Gamma-Amino-Buttersäure) am postsynaptischen Rezeptor und wirken angstlösend, muskelentspannend und sedierend, während inverse Agonisten wie Beta-Carboline bei gesunden Versuchspersonen angsterzeugende Wirkung besitzen (Zwanzger et al., 2001; Borow, 1987). Einige Daten aus pharmakotherapeutischen und Laborstudien lassen eine Veränderung der Benzodiazepinrezeptor-Bindungseigenschaften vermuten (Roy-Byrne et al., 1990; Kuikka et al., 1995). Benzodiazepine zeigen in der Behandlung von Panikstörung Nebenwirkungen, Abhängigkeit bzw. Toleranzentwicklung (Klein et al., 1994) und Rebound-Effekte beim Absetzen der Substanz.

3.2.3.4 Andere Neurotransmitter und –regulatoren

Die Rolle von Cholecystokin (CCK) oder dem synthetischen Analogon Gastrin und anderen Neuropeptiden ist bei Panikstörung in verschiedenen Provokationstests untersucht worden. CCK ist in hoher Konzentration in verschiedenen Regionen des Gehirns lokalisiert, u.a. in Regionen, die häufig mit Furcht und Angst assoziiert werden, wie der Amygdala und dem Hippocampus (Van Megen et al., 1996). Zwei wesentliche CCK-Rezeptorsubtypen (a und b) sind im Gehirn vorhanden, wobei der CCKb Subtyp prädominant und mit operationalem Furchtverhalten beim Tier assoziiert ist (Matto et al., 1997). Die Gabe von selektiven CCKb-Rezeptor Antagonisten wie CI-988 und L-365,260 führt bei Ratten zu ängstlichem Verhalten (Singh et al., 1991). Aufgrund der hypersensiblen Reaktionen von Panikpatienten in Stimulationstudien wurde eine Rezeptor-Funktionsveränderung vermutet und eine CCK-Theorie der Panikstörung formuliert. Interventionsstudien mit CCK-Antagonisten zeigten jedoch bisher kaum Erfolge (Kramer et al., 1995).

Einige Autoren vermuteten einen Zusammenhang zwischen dopaminergen Dysfunktionen und Panikstörung. Empirische Daten weisen auf eine Verminderung der Konzentration von Homovanillinsäure im Plasma, einem Abbauprodukt von Dopamin, bei Panikstörung hin (Gurguis et al., 1991). Die direkte Stimulation von Dopamin (DA) 2 - Rezeptoren mit Apomorphin führte allerdings nicht zu Panikattacken bei Panikpatienten (Pichot et al., 1995).

Die Wirkung von Koffein führt dosisabhängig zu einer Hemmung des Neuromodulators Adenosin auf den Locus coeruleus und zu Gefühlen von Angst (Uhde, 1990). Patienten mit Panikstörung reagieren auf Koffein eher mit Angst und Panik als gesunde Kontrollpersonen (Bourin et al., 1998).

Zahlreiche Studien weisen daraufhin, dass Laktat bei Panikstörung häufig Angst auslöst und Panikanfälle induzieren kann (Klein, 1993; Gorman et al., 1990). Dieser Befund der Laktat-induzierten Panikanfälle ist oft repliziert worden, der zugrundeliegende anxiogene Mechanismus ist allerdings unklar. Vermutlich führt das beim metabolischen Abbau von Laktat entstehende Bicarbonat zu einer Alkalose und sekundär zu einer Veränderung des CO₂ Gehalts. CO₂ passiert, im Gegensatz zu Bicarbonat, die Blut-Hirn-Schranke und aktiviert möglicherweise Chemorezeptoren, die Erstickungsangst und Panikattacken auslösen können. In Übereinstimmung mit der Laktathypothese zeigen empirische Studien, dass das Einatmen von CO₂ bei Panikstörung zu Panikattacken führen kann, was eine Hypersensibilität gegenüber CO₂ annehmen liess.

Battaglia et al. (2001) konnten zeigen, dass zentral aktive Muskarinantagonisten (Biperiden) die Auslösung von Panikattacken durch CO₂ Inhalation blockieren können. Dieser Effekt liess sich jedoch nicht durch periphere cholinerge Antagonisten erzeugen. Bekannt ist bereits, dass Biperiden bei Gesunden mit hoher Chemosensitivität gegenüber einer Hyperkapnie (sensible Reaktion auf vermehrte Konzentration CO₂ im Blut) die Atmung verstärkt aktiviert.

In diesem Zusammenhang ist die „Suffocation-False-Alarm“-Theorie (Klein, 1993) interessant, welche ein Erstickungs-Alarmsystem postuliert, wonach erhöhte CO₂-Konzentration kompensatorisch Hyperventilationen auslöst. Gemäss dieser Theorie ist bei Panikstörung die Schwelle dieses Systems für die Auslösung eines Alarms zu niedrig. Aufgrund dieser Hypersensibilität kann es bei Panikstörung zu fälschlich ausgelösten Alarmen kommen. Es entwickeln sich Panik, Hyperventilation, Fluchtimpulse und schliesslich Vermeidungsverhalten (z.B. Vermeidung von engen Räumen).

3.3 Der akustische Schreckreflex

Der Schreckreflex (Startle-Reflex) ist eine protektive Reflexantwort der Muskulatur, die kurz nach der Präsentation eines starken akustischen, visuellen oder taktilen exterozeptiven Stimulus auftritt. Landis und Hunt (1939) beschrieben diesen Reflex erstmals, er wurde ausgelöst durch das Abfeuern einer Pistole, die darauf folgende motorische Reaktion ist mit einer Hochgeschwindigkeitskamera aufgezeichnet worden. Der Schreckreflex unterbricht

protektiv die Informationsaufnahme und motorische Aktivität bei neuen und aggressiven Reizen, um Verhalten und Aufmerksamkeit rasch auf den potentiell gefährlichen Reiz umzuorientieren. Beim Menschen besteht die Reflexantwort aus einer Welle von Flexorbewegungen mit Augenschluss sowie generalisierten Flexions- und Extensionsbewegungen, die vor allem an Kopf, Schultern sowie Armen, weniger ausgeprägt an den Beinen, zu beobachten ist. Tierexperimentell kann bei Nagetieren die Ganzkörper-Schreckreaktion erfasst werden, im Humanversuch lediglich die Lidschlussreaktion, welche durch eine Muskelkontraktion des *Musculus orbicularis oculi* gekennzeichnet ist und zur Quantifizierung elektromyographisch abgeleitet wird. Die Plastizität, d.h. die Modulierbarkeit des Schreckreflexes, äussert sich in folgenden Erscheinungen und Variablen: Reflexamplitude, Präpuls-Inhibition und Habituation.

Die Amplitude des Schreckreflexes ist von der Intensität eines Stimulus, dem Hintergrundrauschen sowie vom Intervall zwischen den Stimuli abhängig und variabel.

Der Reflex besitzt eine Cross-Over-Spezifität und kann beim Menschen sowie beim Tier durch ähnliche oder gleiche Stimuli ausgelöst werden.

3.3.1 Modulation des Schreckreflexes durch einen Präpuls

Graham (1975) beschrieb erstmals beim Menschen, dass der Schreckreflex durch ein schwachen, kaum wahrnehmbaren Vorstimulus (Präpuls) modifiziert werden kann. Wenn dem eigentlichen, den Schreckreflex auslösenden, Impuls ein schwacher Vorstimulus vorgeschaltet ist, führt dies zu einer Inhibition oder Faszilitierung der Reflexantwort. Die normale Suppression des ausgelösten Schreckreflexes bzw. die Reduzierung der Reflexamplitude wird als „Präpuls-Inhibition“ (PPI) bezeichnet. Dieses Phänomen tritt bei allen Säugetieren auf, besteht bereits bei der ersten Reflexauslösung und steht in keinem Zusammenhang mit Konditionierungsprozessen oder Lernen. In verschiedenen Studien sind unterschiedliche Eigenschaften des Präpulses beschrieben und verwendet worden. Präpulse können generell beschaffen sein als Grundrauschen oder als akustischer Ton und diskret (mit onset und offset, gefolgt von einem baseline-Hintergrundrauschen) oder kontinuierlich (ohne offset oder Hintergrundrauschen) konfiguriert sein. Das optimale Interstimulus-Intervall (ISI) zwischen Präpuls und den Schreckreflex auslösenden Stimulus, ist beim Tier 100 ms (Hoffman & Ison, 1980) und beim Menschen 120 ms (Graham & Murray, 1977).

Die PPI wird als nicht-erlernte, unwillkürliche Modulation der Reflexantwort interpretiert und ist ein sehr robustes Phänomen, welches bei 90% der gesunden Probanden mit normaler

Schreckreflexreaktion auftritt (Graham, 1979). Sie entspricht einer Modulation der sensomotorischen Information im Sinne einer Filter- und Kontrollfunktion der zentralen Informationsverarbeitung und stellt generell die Fähigkeit dar, externale (auditive, visuelle, taktile) und internale (Gedanken, Impulse) Stimuli zu inhibieren (Geyer et al., 1990). Im speziellen soll hier auf den akustisch ausgelösten und modifizierten Schreckreflex (ASR) eingegangen werden. Die Präpuls-Inhibition des akustisch ausgelösten Schreckreflexes zeigt bei repetitiver Stimulation keine Habituation oder Extinktion und ist beim Menschen (Graham, 1975; Anthony, 1985; Filion et al., 1998; Braff, 2001) sowie beim Tier (Ison & Hammond, 1971; Hoffman & Ison, 1980; Hoffman & Ison, 1992) in einer grossen Breite von Stimulusintensitäten und Modalitäten beobachtet und beschrieben worden.

Verschiedene Studien zeigen, dass die PPI des Schreckreflexes ein reliables Verfahren ist, um sensomotorische Informationsverarbeitungsprozesse beim Tier und Menschen zu analysieren (Swerdlow et al., 1994; Ludewig et al., 2002). Numerisch kann die PPI als eine arithmetrische Differenz zwischen den Schreckreflexamplituden der Puls-allein- und den Präpuls-Puls-Bedingungen oder als prozentuale Reduktion der Schreckreflexamplituden der Präpuls-Puls- im Vergleich mit den Schreckreflexamplituden der Puls-allein-Bedingungen berechnet werden (Ison & Hoffman, 1983; Mansbach et al., 1988; Ison et al., 1997).

Gemessen wird die Präpuls-Inhibition des akustisch ausgelösten Schreckreflexes durch elektromyographische (EMG) Ableitung der Muskelspannung des Musculus orbicularis oculi nach akustisch dargebotenem Stimulus.

3.3.2 Modulation durch repetitive Stimuli

Ein wesentlicher Aspekt der neuronalen Informationsverarbeitung ist die Habituation, die einfachste Form des Lernens (Petrinovic, 1973). Lernen bedeutet hier, dass ein wiederholt dargebotener Stimulus keine Bedeutung signalisiert (Koch & Schnitzler, 1997). Beim Menschen sind vor allem Habituationsprozesse der Hautleitfähigkeit (Bernstein, 1987) und des akustisch ausgelösten Schreckreflexes (Graham, 1975; Davis & Heninger, 1972) untersucht worden. Die Habituation des Schreckreflexes ist mehrfach beschrieben worden und gilt neben der Präpuls-Inhibition als eine Form der Plastizität des Schreckreflexes. Die Habituation des Schreckreflexes ist definiert als die exponentielle Abnahme der Reflexamplitude nach einigen Minuten repetitiven Darbietens akustischer Signale. Ornitz und Guthrie (1989) beschreiben bei gesunden Kontrollpersonen Kurzzeit- (innerhalb einer Messreihe) und Langzeit-Prozesse (zwischen mehreren Messreihen) der Habituation des

akustischen Schreckreflexes, wobei die Langzeit-Habituation unabhängig von der Kurzzeit-Habituation ist.

Reduzierte Kurzzeit-Habituation weist auf eine Störung des „gating“ bzw. der Filter- und Kontrollfunktion hin, welche normalerweise eine unnötige Reflexantwort verhindert (Geyer et al., 1990). Die funktionelle Neuroanatomie von Habituationsprozessen ist noch wenig geklärt. Für Kurzzeit-Prozesse werden Verbindungen zwischen Neuronen des Nucleus cochlearis und des pontinen retikulären Kern diskutiert (Pilz & Schnitzler, 1996), während die Regulation von Langzeit-Habituationsprozessen Hirnregionen wie der *Formatio reticularis* (Jordan & Leaton, 1983), dem medialen Cerebellum (Lopiano et al., 1990) und dem zentralen Höhlengrau (Borszcz et al., 1989) zugeordnet werden und einige dieser Regionen Beziehungen zum pontinen retikulären Kern aufweisen (Fendt et al., 1994).

3.3.3 Modulation durch Emotionen

Emotionen und affektive Zustände wie Angst oder Traurigkeit zeigen eine modulierende Wirkung auf den akustischen Schreckreflex. Die Intensität des Reflexes wird durch negative Emotionen verstärkt, durch angenehme gehemmt. Bei Kontrollpersonen führen angenehme, neutrale und unangenehme Diaserien zu signifikanten Veränderungen der Amplituden des akustischen Schreckreflexes. Am niedrigsten war der Schreckreflex bei angenehmen, am höchsten bei unangenehmen Bildern ausgeprägt (Bradley et al., 1990).

Cook et al. (1991) untersuchte den akustischen Schreckreflex von 17 hoch- und 15 niedrigängstlichen Studenten. Die Probanden wurden gemessen während sie sich angenehme, entspannende, furchterregende, ängstliche, traurige und neutrale Szenen bzw. Aktivitäten vorstellten. Die Reflexantwort war während der aversiven affektiven Zuständen höher, im Vergleich zu angenehmen affektiven Zuständen. Zudem war dieser Effekt grösser bei hochängstlichen Studenten. Cook et al. (1992) untersuchte Studienteilnehmer während sie eine Serie von neutralen und aversiven Bildern ansahen. Dabei zeigten hochängstliche Probanden, während des Anblickes aversiver Bilder, signifikant höherer Reflexantworten als niedrigängstliche. Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass hoch- und niedrigängstliche Probanden durch positive bzw. negative Stimuli in Bezug auf ihre Schreckreflexantwort differenziert werden können. Die spezifischen Emotionen sind beschränkt auf Furcht, Ärger und Trauer.

Grillon et al. (1994) untersuchten den Schreckreflex (ohne PPI und Habituation) bei Patienten mit Panikstörung im Vergleich zu Gesunden. Während des Versuches wurde antizipatorische

Angst erzeugt (Erwartung eines Elektroschockes). In der Phase der erwarteten Angst zeigten die Panikpatienten erhöhte Schreckreflexamplituden als in der neutralen Bedingung. Dieses Phänomen war nur bei den jüngeren Patienten (< 40 Jahre) signifikant.

Hamm et al. (1997) zeigte, dass Probanden mit spezifischen Phobien während der Betrachtung von Bildern mit spezifischen phobischen Objekten im Vergleich zu anderen unangenehmen Bildern und zu nicht phobischen Probanden eine Potenzierung der Reflexantwort aufwiesen.

3.3.4 Funktionelle Neuroanatomie

Die Hirnstrukturen und Neurotransmitter, die an der Vermittlung und Modulation des akustisch ausgelösten Schreckreflexes beteiligt sind, wurden in Tierstudien untersucht. Die direkte Reflexbahn benötigt zwei Synapsen, die vom ventralen Teil des N. cochlearis auf den pontinen retikulären Kern und von dort direkt auf die Motoneuronen projizieren. Bilaterale Läsionen der genannten Regionen führen zum Verschwinden der Schreckreaktion, während die elektrische Mikrostimulationen dieser Schaltstellen konsistent zur Auslösung der Reflexreaktionen führen (Davis, 1986).

Zusammenfassend weisen tierexperimentelle und klinische Studien mit unterschiedlichen Patientengruppen, z.B. Morbus Huntington oder Gilles-de-la-Tourette-Syndrom, auf die Beteiligung folgender neuroanatomischer Strukturen hin, die an der Regulation der Präpuls-Inhibition beteiligt sind: Hippocampus, dorsale und ventrale Strukturen des Hippocampus miteinbezogen, präfrontaler Cortex, miteinbezogen der mediale präfrontale und orbitale Cortex, basolaterale Amygdala, Nucleus accumbens, Striatum, ventrales Tegmentum, ventrales Pallidum, Globus pallidus, Substantia nigra reticulata, Thalamus, pedunculo-pontiner Nucleus, superiorer Colliculus, inferiorer Colliculus (Swerdlow et al., 2001). Als neuroanatomische Substrate der Plastizität des akustisch ausgelösten Schreckreflexes werden Cortiko-striato-pallido-thalamische (CSPT) und limbische Cortiko-striato-pallido-pontine (CSPP) Regelschleifen eine Bedeutung zugeschrieben. Verschiedene Läsions-, pharmakologische Mikroinjektionsstudien und neuerdings Studien an gentechnisch manipulierten Mäusen untersuchten detailliert die komplexen sequentiellen und parallelen Interaktionen der beteiligten Hirnstrukturen und Neurotransmitter der CSPT- und CSPP-Regelschleifen und deren modulatorischer Bedeutung für die Präpuls-Inhibition des akustisch ausgelösten Schreckreflexes.

Tierexperimentelle Studien weisen dabei auf sequentielle sowie parallele neurale Interkonnektionen zwischen dem limbischen Cortex, mit Einbezug des temporalen und medialen präfrontalen Cortex, dem ventralen Striatum, dem ventralen Pallidum und dem pontinen Tegmentum hin (Serdlow et al., 1992; Koch & Schnitzler, 1997; Swerdlow & Geyer, 1999). Dieser limbische CSPP-Zirkel konvergiert mit den primären Schreckreflex Strukturen auf der Ebene des pontinen retikulären Kerns (Davis et al., 1982; Koch et al., 1993).

3.3.5 Modulation durch Psychopharmaka

Das dopaminerge System

Die Präpuls Inhibition des Schreckreflexes wird durch Substanzen, die das dopaminerge System beeinflussen, moduliert. Das erste und am häufigsten untersuchte PPI-Modell der sensomotorischen Informationsverarbeitung ist das dopaminerge Modell, das in einem engen Zusammenhang mit einer postulierten Dopamin-Hyperaktivität und der Schizophrenie steht. Die Präpuls-Inhibition wird bei Ratten am DA Rezeptor durch die D2-Agonisten Apomorphin und indirekte dopaminerge Agonisten wie D-Amphetamin und Kokain massiv abgeschwächt (Mansbach et al., 1988; Geyer et al., 1990; Swerdlow et al., 1990). Die durch Apomorphin bewirkte PPI-Reduktion ist über D2-Rezeptoren vermittelt, da unter anderem diverse D2-Antagonisten wie Haloperidol oder Spiperon die PPI-Reduktion normalisieren und Vorbehandlungen mit Dopamin-Antagonisten PPI-Defizite verhindern können (Mansbach et al., 1988, Braff et al., 2001). Die Effekte von direkten und indirekten Dopamin-Agonisten auf die Präpuls-Inhibition des ASR sind in mehreren Studien repliziert und bestätigt worden. Neuere Studien weisen darauf hin, dass eine prädiktive Validität der PPI-Unterbrechung in Ratten durch Dopamin-Agonisten auch für Menschen besteht. Indirekte Dopamin-Agonisten wie Amphetamin oder D2 Agonisten wie Bromocriptin reduzieren beim Menschen die Präpuls-Inhibition (Abduljawad et al., 1997; 1998; Hutchison & Swift, 1999). Die Beteiligung der D2 Rezeptoren wird auch durch Studien mit atypischen Antipsychotika unerstützt. Beispielsweise erhöht Clozapin, in Abhängigkeit der Dosis und unter Berücksichtigung experimenteller Parameter, bei Ratten die Präpuls-Inhibition des ASR (Swerdlow & Geyer, 1993).

Neben DA scheint auch die serotonerge Transmission an der PPI-Regulation beteiligt zu sein. Beschrieben wird wie das atypische Antipsychotika und 5-HT_{2A}-Antagonist M100907 die Präpuls-Inhibition bedeutsam vermindert (Zhang et al., 1997). Wird M100907 direkt ins

ventrale Pallidum der Ratte injiziert, führt dies zu einem mehr robusten Anstieg der Präpuls-Inhibition als bei systematischer Verabreichung (Slipes & Geyer, 1997). In weiteren Experimenten an unterschiedlichen Stämmen von Ratten und Mäusen werden derzeit diese ersten Befunde eines PPI-Anstiegs unter Antipsychotika überprüft (Swerdlow et al., 2000).

Das serotonerge System

Mansbach und andere (1989) fanden zuerst eine Verminderung der PPI durch Serotonin freisetzende Substanzen wie MDEA und MDMA. Dieser Befund wird durch mehrere Studien mit indirekten 5-HT-Agonisten aus verschiedenen chemischen Klassen, wie z.B. MDMA, Fenfluramin und AET (A-Ethyltryptamine) bestätigt. Der beschriebene Effekt wird auf eine vermehrte Serotoninausschüttung zurückgeführt, da 5-HT-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) wie Fluoxetin die Verminderung der PPI durch 5-HT freisetzende Substanzen verhindern (Kehne et al., 1991; Martinez & Geyer, 1997).

Weitere Studien, u.a. mit selektiven 5-HT-Agonisten, untersuchten die Bedeutung verschiedener 5-HT Rezeptoren, die zur Modulation der PPI beitragen. Das potente Halluzinogen und 5-HT₂-Agonist DOI bewirkt beispielsweise eine PPI-Reduktion, die durch die 5-HT₂-Antagonisten MDL 100907 und Ketanserin aufgehoben wurde (Sipes & Geyer, 1994; Padich et al., 1996). Interessanterweise bewirken 5-HT freisetzende Substanzen wie MDMA und 5-HT_{2A} stimulierende Substanzen wie Psilocybin beim Menschen eine Erhöhung der Präpuls-Inhibition des akustischen Schreckreflexes (Vollenweider et al., 1998; Gouzoulis-Mayfrank et al., 1998). Zu erwähnen ist, dass 5-HT_{1A}-Agonisten hinsichtlich ihrer Wirkung auf die PPI speziesspezifische Unterschiede zwischen Mäusen und Ratten aufweisen, welche helfen könnten, die widersprüchlichen Ergebnisse zwischen Menschen und tierexperimentellen Untersuchungen zu verstehen.

Das glutamaterge System

Phencyclidin (PCP), ein nicht kompetitiver Antagonist am glutamatergen NMDA-Rezeptor, und das Phencyclidin-Analogon Ketamin führen bei Ratten zu einer Reduzierung der Präpuls-Inhibition (Mansbach & Geyer, 1989; Mansbach & Geyer, 1991). Ähnlich wie mit Serotonergen-Agonisten, sind beim Menschen die Resultate mit NMDA-Antagonisten widersprüchlich. Während ein vorläufiger Bericht von Karper et al. (1994) daraufhin weist, dass die Präpuls-Inhibition durch Ketamin beim Menschen reduziert wird, fanden Duncan et

al. (2001) eine Erhöhung des PPI beim Menschen durch Ketamin. Van Berckel und Mitarbeiter (1989) berichten demgegenüber, dass geringe Dosen von Ketamin beim Menschen keinen Effekt auf die Präpuls-Inhibition des ASR zeigen.

3.3.6 Frühe Informationsverarbeitungsprozesse

Graham (1975; 1979; 1992) diskutierte die Schreckreflexmodulation durch Kurzzeitintervalle als einen automatischen, präattentiven Prozess. Diese Invarianz der Schreckreflexinhibition von Aufmerksamkeitsprozessen hat für den Menschen eine protektive Schutzfunktion vor aversiven Reizen. Nach Graham bestehen bei der Wahrnehmung des Stimulus zwei parallele Prozesse: Auf der einen Seite wird der Reiz enkodiert und durch Wahrnehmungsprozesse analysiert, auf der anderen Seite findet eine Aktivierung inhibitorischer, protektiver Mechanismen statt, welche weitere, kurz darauf folgende Reize abschwächen, bis die Wahrnehmungs- und Enkodierungsprozesse vollständig abgelaufen sind. Graham begründet die Ansicht einer präattentiven Informationsverarbeitung der Schreckreflexmodulation mit Befunden aus experimentellen Tierstudien und Untersuchungen beim Menschen. Die Inhibition des Schreckreflexes durch einen vorgeschalteten Präpuls tritt bei Kortexläsion der Ratte auf (Ison et al., 1991) und wurde während des menschlichen Schlafes (Silverstein et al., 1980) beobachtet. Ähnlich wird die Bedeutung der Inhibition des Schreckreflexes von Geyer und Mitarbeitern (Braff & Geyer, 1990) betrachtet. Die Inhibition des Schreckreflexes kann als ein sensomotorischer Filter- und Kontrollmechanismus betrachtet werden, der potentiell störende, ablenkende Informationen und sensorische Reize effektiv puffert und herausfiltert. Die Inhibition des Schreckreflexes durch einen Präpuls wird als eine generelle Fähigkeit des Menschen zur Supression und Inhibition von externalen (auditorische, visuelle, taktile) als auch internalen Reizen, wie z.B. Gedanken und Impulsen, verstanden (Geyer et al., 1990).

3.3.7 Ergebnisse bei verschiedenen neuropsychiatrischen Erkrankungen

Eine Erhöhung der Amplitude des Schreckreflexes wurde bei einfachen Phobien (Hamm et al., 1991) und Vietnam Veteranen mit Posttraumatischer Belastungsstörung (PTSD, Butler et al., 1990; Morgan III et al., 1995; Morgan III et al., 1996) gefunden. Weitere Studien bei gesunden Versuchspersonen mit hoher state/trait Angst (Grillon et al., 1993), Panikstörung (Grillon et al., 1994) oder Vietnam Veteranen mit PTSD (Grillon et al., 1998) fanden in der Baseline-Bedingung keine Erhöhung der Amplitude des Schreckreflexes.

Defizite in der Präpuls-Inhibition des Schreckreflexes bestehen bei unterschiedlichen psychiatrischen Störungsbildern und Probandenpopulationen im Vergleich zu normalen Kontrollpersonen, u.a. Zwangsstörungen (Swerdlow et al., 1993), Chorea Huntington (Swerdlow et al., 1995), Tourette-Syndrom (Castellanos et al., 1996), Manisch- Depressive Erkrankungen (Perry et al., 2001), Schizophrenie (Geyer et al., 1990; Braff et al., 1992; Perry et al., 1999).

Im klinischen Umfeld von Angststörungen untersuchten Grillon et al. (1996) Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren, deren Eltern eine Anamnese von Alkoholismus und/oder Angststörungen aufwiesen. Die Ergebnisse gaben Hinweise dafür, dass individuelle Unterschiede des akustischen Schreckreflexes (Erhöhung bei Kindern der high-risk group) und der Präpuls-Inhibition des ASR als ein Vulnerabilitäts-Marker für die Entwicklung von Angststörungen und Alkoholismus gelten können. Dabei zeigten Kinder, deren Eltern allein eine Angststörung (Panikstörung oder soziale Phobie) oder eine Angststörung in Kombination mit Alkoholismus in ihrer Anamnese aufwiesen, ein Defizit in der Inhibition des akustischen Schreckreflexes (Bedingung: 120 ms Interstimulus-Intervall). Grillon et al. (2000) untersuchte die Hypothese, dass eine verringerte Reaktion auf Alkohol und ein PPI-Defizit beim akustischen Schreckreflex charakteristisch für Kinder ist, deren Eltern einen Alkoholismus ohne Angststörungen aufwiesen. Die Ergebnisse weisen daraufhin, dass eine reduzierte Reagibilität auf Alkohol und ein Defizit in der PPI des akustischen Schreckreflexes ein konstitutioneller Vulnerabilitätsfaktor für Kinder sein kann, deren Eltern allein unter Alkoholismus ohne Komorbidität einer Angststörung litten. Grillon et al. (1998) untersuchten Vietnam-Veteranen mit einer Posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD), die eine Erhöhung des ASR aufwiesen. In der PPI zeigte sich ein Defizit bei Vietnam-Veteranen mit PTSD im Vergleich zu Zivilisten, im Vergleich zu Vietnam-Veteranen ohne PTSD zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der PPI des ASR.

3.4 Fragestellung und Zielsetzung

Verschiedene neurologische und psychiatrische Erkrankungen weisen Störungen in der zentralen Informationsverarbeitung auf, wie sie mit der PPI des ASR erfasst werden können. Ziel dieser Arbeit ist es, neurophysiologische Grundlagen, unter besonderer Berücksichtigung präattentiver Informationsverarbeitungsprozesse, bei Panikstörung zu untersuchen.

In einer Versuchsanordnung, ohne Instruktionen bezüglich Aufmerksamkeitsfokussierung und ohne Variation durch emotionale Stimuli oder Konditionierung von Furcht, sollen die Schreckreflexantwort (Amplitude) und seine Plastizität (PPI und Habituation) bei Patienten mit Panikstörung untersucht werden. Die Daten sollen mit gesunden Kontrollpersonen und einer klinischen Vergleichsgruppe (unipolar rezidivierende Depression) verglichen werden. Aus der Literatur liegen bei Panikstörung bisher Daten zur Amplitude des Schreckreflexes vor (Grillon et al., 1994), welche unterschiedliche Ergebnisse in verschiedenen Altersgruppen ergab. Präpuls-Inhibition und Habituation sind beim Krankheitsbild Panikstörung bisher unerforscht, auch zur unipolar rezidivierenden Depression gibt es keine veröffentlichte Studie hinsichtlich der o.a. Masse.

Da Patienten mit Panikstörung Schwierigkeiten in der Inhibition und Suppression von kognitiven und sensorischen Reizen zeigen, ist hypothetisch davon auszugehen, dass bei dieser Patientenpopulation eine Störungen in der präattentiven Informationsverarbeitung (PPI) vorliegen könnte. Da sowohl in der Erforschung der Präpuls-Inhibition des ASR als auch in der Erforschung von Angsterkrankungen, wie z.B. der Panikstörung, mögliche Zusammenhänge zwischen präattentiven, aufmerksamkeitsfokussierten und kognitiven Informationsverarbeitungsprozessen kontrovers diskutiert werden, sollen weiterführend mögliche Zusammenhänge zwischen der Amplitude, der Präpuls-Inhibition, der Habituation des akustisch ausgelösten Schreckreflexes, aufmerksamkeitsbezogenen kognitiven Prozessen und dem Schweregrad der Panikstörung untersucht werden.

Hypothetisch gehen wir davon aus, dass die Amplituden des ASR bei Patienten mit Panikstörung erhöht sind und eine Beziehung zwischen erhöhtem ASR und Angst besteht. Weiter nehmen wir hypothetisch an, dass die Habituation des ASR vermindert ist und dass eine Beziehung zwischen dysfunktionalen kognitiven Prozessen und der Plastizität des ASR bei Patienten mit Panikstörung besteht.

4. MATERIAL UND METHODIK

4.1 Bewilligung

Die aktuelle Studie wurde durch die Ethikkommission der Psychiatrischen Dienste des Kantons Aargau bewilligt. Die Patienten und gesunden Kontrollpersonen unterzeichnen eine Einverständniserklärung, dass die durchgeführten Untersuchungen für eine wissenschaftliche Arbeit genutzt werden können. Die Studienakte wird anonymisiert durch einen Zahlen-Code registriert. Zur wissenschaftlichen Auswertung liegen die anonymisierten Daten vor.

4.2 Versuchspersonen

Es wurden Patienten mit Panikstörung untersucht, welche in der Psychiatrischen Klinik Königsfelden, bei ambulanten Psychiatern und Hausärzten im Kanton Aargau in Behandlung standen. Die klinische Vergleichsgruppe, Patienten mit unipolarer Depression, waren ebenfalls ambulante oder stationäre Patienten aus dem Kanton Aargau. Es handelt sich um 33 Patienten mit Panikstörung (Alter in Jahren 35.7 ± 9.8 , Range: 19-61 Jahre, 19 Frauen und 14 Männer). 22 Patienten wurden mit Antidepressiva behandelt (Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI): $n=16$; Trizyklische Antidepressiva (TZA): $n=5$, Kombination aus SSRI und TZA: $n=2$), 1 Patient wurde neuroleptisch behandelt, 9 Patienten nahmen keine Psychopharmaka ein. Benzodiazepine waren ein Ausschlusskriterium für Aufnahme in die Studie. Die Kontrollgruppe bestand aus 42 Personen (Alter in Jahren 36.9 ± 12.6 , Range: 21-60 Jahre, 24 Frauen und 18 Männer). Die klinische Vergleichsgruppe bestand aus 12 Patienten mit einer unipolaren rezidivierenden Depression (Alter in Jahren 33.8 ± 11.8 , Range: 17-41 Jahre, 4 Frauen und 8 Männer). Bis auf zwei unmedizierte Patienten wurden alle Patienten aus der Depressionsgruppe antidepressiv behandelt (SSRI bzw. S/NARI: $n=5$; TZA: $n=1$, Kombination aus SSRI bzw. S/NARI und TZA: $n=3$, Phytotherapeutika: $n=1$).

4.2.1 Diagnose und Symptomatik

Die Diagnose wird vor Beginn der Untersuchungen nach ICD-10 und DSM-IV mit einem standardisierten (DIA-X, Wittchen & Pfister, 1997) und, falls nicht möglich, mit einem semi-strukturierten psychiatrischen Interview gestellt; bei den Kontrollpersonen wird zum Ausschluss einer psychiatrischen Erkrankung dieses Interview ebenfalls durchgeführt.

An jedem Untersuchungstermin werden bei den Patienten die aktuellen Symptome mittels Selbst- und Fremdbewertungsverfahren erhoben: Clinical Global Impression Scale (CGI,

Guy, 1976) und Symptomcheckliste SCL-90 (Derogatis et al., 1977). Die spezifische Angstsymptomatik wird mittels Selbstbeurteilung mit dem State-Trait-Angstinventar (STAI, Spielberger et al., 1970), mittels Fremdbeurteilung mit der Hamilton Angst Skala (HAMA, Hamilton, 1969) untersucht. Der Schweregrad der Panikstörung wird mit der Panik- und Agoraphobie Skala (PAS, Bandelow et al., 1997) ermittelt. Ängste vor körperlichen Symptomen, agoraphobisches Vermeidungsverhalten und kognitive Prozesse bei Panikstörung werden mit der deutschsprachigen Version einer Fragebogenbatterie von Chambless und Mitarbeitern operationalisiert (AKV, Ehlers et al., 1993). Dieser Fragebogen (AKV) wurde erst im zweiten Teil der Untersuchung eingeführt und ist bei 13 Panikpatienten erhoben worden.

Bei Kontrollpersonen wird die aktuelle Symptomatik mittels SCL-90 und CGI (s.o.) erfasst. Die Symptomatik bei depressiven Patienten wurde psychometrisch mittels Hamilton Depressions Skala (HAMD, Hamilton, 1976) und Beck Depressions Inventar (BDI, Beck, 1978) erfasst, ausserdem wurde ein SCL-90 und CGI (s.o.) erhoben.

Einschlusskriterien

ICD-10/DSM-IV-Diagnose:

Panikstörung mit und Agoraphobie

Unipolar rezidivierende Depression

Gesunde Kontrollpersonen

Diagnose	ICD 10	DSM IV
Panikstörung	F 41.0	Ohne Agoraphobie: 300.01 Mit Agoraphobie: 300.21
Agoraphobie	Mit Panikstörung: F 40.00 Ohne Panikstörung: F 40.01	Ohne Panikstörung: 300.22
Rezidivierende depressive Störung	F 33	Major Depression rezidivierend: 296.3

Ausschlusskriterien

Bei Patienten:

Andere psychiatrische Hauptdiagnose

Benzodiazepin-Einnahme

Bei Patienten und gesunden Kontrollen:

Konsum oder Entzug von zentralnervösen Substanzen wie Alkohol oder andere Drogen
(ausser: moderater Konsum von Nikotin und koffeinhaltigen Getränken)

Körperliche Erkrankungen mit Beteiligung des ZNS

Bei gesunden Kontrollen:

Psychiatrische Erkrankungen in der Anamnese oder aktuell

Medikamenteneinnahme (ausser orale Kontrazeptiva)

4.3 Messung des Schreckreflexes

4.3.1 EMG

Schreckreflexmessung

Die Präpuls-Inhibition (PPI; Swerdlow & Geyer, 1998) des Schreckreflexes, wird mittels Elektromyographie (EMG-SR, San Diego Instruments) gemessen. Der Lidreflex bzw. die Kontraktion des Musculus orbicularis oculi nach akustisch dargebotenem Stimulus wird elektromyographisch abgeleitet. Dazu werden zwei Oberflächen Elektroden auf dem Musculus orbicularis oculi sowie eine Kontrollelektrode auf dem Processus mastoideus des Os temporale befestigt. Die Positionierung der Elektroden wird solange optimiert, bis willkürliche Augenrollbewegungen keine Potentialschwankungen im oszilloskopischen Monitoring mehr verursachen. Der akustische Reiz zur Auslösung des Schreckreflexes wurde über Maico-Kopfhörer (Modell TDH-39-P) bi-lateral präsentiert. Die Versuchsperson wird während 5 Minuten einem gleichmässigen Grundrauschen von 70 dB exponiert, danach wird über 10 Minuten ein auditorischer Stimulationstest durchgeführt. Dem Probanden werden 58 Schreckstimuli dargeboten:

1. Stimuli von 115 dB Intensität und 40 ms Dauer (puls allein trials/PA)
2. Analoge Stimuli, präcediert von einem 16 dB über dem Grundrauschen dargebotenen Stimulus mit einer Dauer von 20 ms, jeweils 30, 60, 120, 240 bzw. 2000 ms vor dem eigentlichen Stimulus (präpuls trials/PP).
3. Messung ohne Stimulus (no stimulus/NS)

Die ersten und letzten sechs gemessenen Blöcke sind ohne präpuls (PA), dazwischen werden pseudorandomisiert angeordnete mixed trials gemessen.

Das System zeichnet während 250 ms ab Stimulation pro Millisekunde eine Potentialdifferenz auf. Die Software-Parameter sind derart festgelegt, dass willkürliches von induziertem

Blinzeln differenziert werden kann. Aufzeichnungen wurden als spontanes Blinzeln interpretiert und ausgeschlossen, falls die onset- und die peak Latenz um mehr als 95 ms differierten (Braff et al., 1992). Die Testung dauert 15 Minuten, die Vorbereitungen dazu ca. 5 Minuten.

Die Auswertung berücksichtigt folgende Masse:

- *PPI*, prozentuale Reduktion (%), anhand der Formel $[1 - (\text{Mittelwert Startle Magnitude auf Präpuls (pp30, pp60, pp120, pp240, oder pp2000) trial} / \text{Mittelwert Startle Magnitude auf Puls trial der Mittelblocks (Block 2 und 3)})] \times 100$
- *Startle Magnituden und Habituation*
 - a) der Verlauf von Startle Magnituden (Block 1-4)
 - b) prozentuale Reduktion (%), anhand der Formel $[1 - (\text{Mittelwert Startle Magnitude von Block 1} / \text{Mittelwert Startle Magnitude von Block 4})] \times 100$
- *Onset-Latenz*, die Latenzzeit zwischen Onset der Reflexantwort und Peak Amplitude der mittleren Startle Blöcke (2 und 3) und der Präpuls-Puls-trials
- *Peak-Latenz*, die Latenzzeit zwischen Puls-Stimulus und Peak Amplitude der mittleren Startle Blöcke (2 und 3) und der Präpuls-Puls-trials
- *Latenz-Faszilitierung*, der Unterschied zwischen Peaklatenz der Puls-trials in den Mittelblöcken (2 und 3) und der Peak-Latenz auf die „Präpuls“-Puls trials (pp30, pp60 und pp120).

4.4 Psychometrische Skalen

4.4.1 State-Trait-Angstinventar (STAI)

Das State- Trait - Angstinventar (STAI) ist eine deutsche Adaption des von Spielberger, Gorsuch und Lushene (1970) entwickelten „State-Trait Anxiety Inventory“. Das Inventar besteht aus zwei Skalen, die Ängstlichkeit als relativ überdauerndes Persönlichkeitsmerkmal und Angst als vorübergehenden emotionalen Zustand getrennt erfassen sollen. Die zwei Skalen enthalten jeweils 20 Items (STAI G Form X1 und STAI G Form X). Angst als Eigenschaft (Ängstlichkeit) bezieht sich auf relativ stabile interindividuelle Differenzen in der Neigung, Situationen als bedrohlich zu bewerten und hierauf mit einem Anstieg der Zustandsangst zu reagieren. Hochängstliche tendieren dazu, mehr Situationen als bedrohlich einzustufen und mit einem höheren Zustandsangstanstieg zu reagieren als Niedrigängstliche. Die Trait-Angstskala (X-2) stützt sich auf 20 Feststellungen, mit denen die Probanden selbst beschreiben sollen, wie sie sich im allgemeinen fühlen. Dreizehn Feststellungen sind in

Richtung Angst formuliert, sieben andere in Richtung Angstfreiheit. Die Beantwortung erfolgt auf einer vierstufigen Skala. Als Norm wurde eine Erhebung mit einer repräsentativen Eichstichprobe von 2385 zufällig ausgewählten Personen im Jahre 1977 durchgeführt. Die statistischen Kennwerte wurden getrennt für beide Geschlechter und drei Altersbereiche ermittelt und bilden die Grundlage für die Festlegung der Normwerte.

4.4.2 Symptom-Check-List-90 (SCL-90 R)

Die Symptom-Check-List R (SCL-90 R, Derogatis, 1977) ist eine Weiterentwicklung der Hopkins-Symptom-Check-Liste (HSCL) von 58 auf 90 Items. Die Skala ist ein vollstandardisiertes Verfahren zur Selbstbeurteilung und ermöglicht eine multidimensionale Erfassung der allgemeinen Psychopathologie.

83 der 90 Items werden in der Auswertung zu folgenden 9 Symptomfaktoren zusammengefasst: Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depression, Ängstlichkeit, Aggressivität/Feindseligkeit, Phobische Angst, Paranoides Denken, Psychotizismus. Der Globale Symptomindex (GSI) beschreibt die grundsätzliche psychische Belastung.

4.4.3 Hamilton Angst Skala (HAMA)

Die Hamilton-Angst-Skala (Hamilton, 1969) ist ein Fremdbeurteilungsverfahren zur Beurteilung des Schweregrades der Angst. Die Skala eignet sich zur Bewertung eines Angstzustandes und dient nicht der Beurteilung einer ängstlichen Persönlichkeit oder der Diagnosestellung. Die 14 Symptomgruppierungen beziehen sich auf psychische sowie auf somatische Angstsymptome und werden auf einer 5-stufigen Skala eingeschätzt. Jede Symptomgruppierung wird durch einen umfassenden Begriff bezeichnet und durch eine Reihe von Symptomen präzisiert. Somatische und psychische Angstsymptomatik werden jeweils als ein eigener Faktor erfasst. Der Gesamtwert kann als Gradmesser der Angst interpretiert werden. Die Grundlage für die Beurteilung ist ein zeitlich nicht limitiertes Interview. Die der Beurteilung der Symptomausprägung zugrundezulegende Zeitspanne sollte möglichst die Woche vor dem Interview mitberücksichtigen.

4.4.4 Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung (AKV)

Der Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung (AKV, Ehlers et al., 1993) ist eine deutsche Uebersetzung des von Chambless und Mitarbeitern entwickelten

Body Sensations Questionnaire (BSQ), Agoraphobic Cognitions Questionnaire (ACQ) und Mobility Inventory (MI).

Der Fragebogen zur Angst vor körperlichen Symptomen (AKV-BSQ) erfasst mit 17 Items, wie stark die Angst vor körperlichen Symptomen ausgeprägt ist, der Fragebogen zu angstbezogenen Kognitionen (AKV-ACQ) mittels 14 Items, wie häufig typische angstbezogene Kognitionen auftreten. Auf einer Fünf-Punkte-Skala kann jeweils angegeben werden, wie häufig bestimmte Gedanken auftreten, wenn Patienten mit Panikstörung nervös oder ängstlich sind oder in welchem Ausmass das Symptom Angst und Sorgen bereitet. Die Skalen reichen dabei von „Der Gedanke kommt nie vor“ (1) bis „Der Gedanke kommt immer vor“ (5) und „gar nicht beunruhigt oder ängstlich“ (1) bis „extrem ängstlich“ (5). Das Mobilitäts-Inventar (MI) enthält 27 Items, die wesentliche „agoraphobische“ Situationen beschreiben, z.B. das Vermeiden von öffentlichen Situationen wie Kaufhäuser, Autofahren, Brücken etc.

4.4.5 Panik- und Agoraphobie-Skala (PAS)

Die Panik- und Agoraphobie-Skala (Bandelow, 1997) ist in zwei Versionen als Fremd- und als Selbstbeurteilungsskala mit identischen Fragen verfügbar und kann im klinischen Bereich sowie in der Forschung zur Schweregradbestimmung und Therapieeffizienzbeurteilung bei psychotherapeutischer oder medikamentöser Behandlung angewendet werden. Die Skala enthält 13 Items mit einer fünfstufigen Likert-Skala (0 bis 4) und ist in 5 Subscores unterteilt (Panikattacken, agoraphobes Vermeidungsverhalten, antizipatorische Angst, Einschränkung der Bewegungsfreiheit und Lebensqualität sowie Befürchtungen um die Gesundheit).

4.4.6 Clinical Global Impression Scale (CGI)

Die CGI ist ein Fremdbeurteilungsverfahren, welches bei allen Patientengruppen angewendet werden kann und zur Beurteilung des Therapieerfolgs bei der medikamentösen Behandlung psychischer Störungen dient. Die Beurteilung erfolgt durch den Rater, der nacheinander den Schweregrad der Störung, den Heilungsverlauf sowie den therapeutischen Effekt im Verhältnis zu den aufgetretenden Nebenwirkungen beurteilt. Die Skala eignet sich zur Verlaufsbeschreibung und zur Feststellung des Schweregrades der Krankheit, welcher zu Behandlungsbeginn sowie mindestens ein weiteres Mal bei Behandlungsabschluss beurteilt werden sollte. Die Skala kann beschrieben werden durch: Kürze, Einfachheit der Anwendung und hohe Augenschein-Validität.

Die ersten beiden Items der CGI entsprechen den Items von NGI (Nurses Global Impressions).

4.4.7 Hamilton Depressions Skala (HAMD)

Es handelt sich um ein Fremdbeurteilungsverfahren zur Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression (HAMD, Hamilton, 1976). Die Gesamtskala der HAMD besteht aus 21 Items, die jeweils auf mehrstufigen Kategorienskalen, die sich auf die Intensität der Symptomatik beziehen, beurteilt werden. Die Kategorien beinhalten verbale Beschreibungen der Symptomatik.

4.4.8 Beck Depressions Inventar (BDI)

Das BDI (Beck, 1978) ist ein Selbsteinschätzungsfragebogen zur Messung der Schwere einer Depression, welches aufgrund klinischer Beobachtungen der Beschwerden depressiver Patienten entstand. Erfasst werden vier Aspekten der Depression: Schuldgefühle, Selbstbestrafung, Somatische Störungen, Allgemeine Traurigkeit.

Die 1978 modifizierte Version des Inventares enthält 21 Items mit einer 4-stufiger Skala (0-3) und folgenden Inhalten (Symptomgruppen): (A) Traurige Stimmung (B) Pessimismus (C) Versagen (D) Unzufriedenheit (E) Schuldgefühle (F) Strafbedürfnis (G) Selbsthass (H) Selbstanklagen (I) Selbstmordimpulse (J) Weinen (K) Reizbarkeit (L) Soz. Rückzug und Isolierung (M) Entschlussunfähigkeit (N) negatives Körperbild (O) Arbeitsunfähigkeit (P) Schlafstörungen (Q) Ermüdbarkeit (R) Appetitverlust (S) Gewichtsverlust (T) Hypochondrie (U) Libidoverlust.

4.5 Versuchsablauf

Die Versuchspersonen kamen gegen Mittag zum Untersuchungstermin in den Versuchsraum. Zu Beginn jeder Testsitzung ist zur Diagnosestellung ein z.T. vollstandardisiertes (DIA-X, Wittchen & Pfister, 1997) bzw. semi-strukturiertes psychiatrisches Interview durchgeführt worden. Nachdem verschiedene o.a. Selbst- und Fremdrating Skalen (ca. 40 Minuten) ausgefüllt worden sind, begann in einem weiteren Versuchsraum die Messung des Schreckreflexes.

4.6 Statistische Auswertung

Die Datenanalysen wurden mit dem Statistikprogramm STATISTICA/w™, Version 5.1 (StatSoft™, 1995) durchgeführt. Berechnet wurden Dreiweg-Varianzanalysen (ANOVA) mit Gruppierungen (Panikstörung vs. Kontrollen vs. Depression) als unabhängige Variable und den verschiedenen Schreckreflexmassen (Amplitude, Habituation, PPI%) als abhängige Variable. Zeigte sich im Gruppenvergleich (Haupteffekt) oder in der Interaktion zwischen Gruppen und Bedingung ein signifikanter Unterschied ($<.05$) wurde über geplante Vergleichen die Signifikanz einzelner Parameter bestimmt. Spearman Korrelationen sind berechnet worden, um Zusammenhänge zwischen psychometrischen Skalen und Variablen des Schreckreflexes zu bestimmen.

5. RESULTATE

5.1 Psychometrische Skalen

Die Skalen SCL-90, HAMA, CGI, STAI wurden bei Stichprobe 1 (Panikstörung) erhoben. Stichprobe 2 (Panikstörung) erhielten zusätzlich die Fragebögen AKV und PAS. Depressive Patienten wurden psychometrisch mit BDI, HAMD, CGI, SCL-90 geratet. Die Symptomatik der gesunden Kontrollen wurde erfasst mit CGI und SCL-90. Die Angaben für Werte von gesunden Kontrollen bei den psychometrischen Ratings vom AKV wurden aus der Literatur Chambless et al. (1984, 1985) entnommen.

Alle drei klinischen Stichproben zeigten im Vergleich mit den publizierten Werten aus der Literatur eine mässige bis deutliche Symptomatik. Die folgende Tabelle zeigt die erhobenen psychometrischen Daten für die jeweilige Stichprobe:

Stichprobe	Fragebogen	Subskala	Mittelwert	Standard-abweichung
Panik (1+2)	STAI	Trait	51.5	10.9
		State	46.2	10.3
	SCL-90	Global Symptom Index	1.3	0.8
	HAMA	Total	24.7	8.5
	CGI	Global	5.4	0.8

		Impression		
Panik (2)	ACQ	Index	1.9	0.5
	BSQ	Index	2.2	0.7
	MI begleitet	Index	1.4	0.8
	MI allein	Index	1.7	1.0
	PAS	Gesamtwert	24.5	11.3
Depression	BDI	Total	30.5	13.2
	HAMD	Total	25.9	9.5
	SCL-90	Global Symptom Index	1.5	0.5
	CGI	Global Impression	5.5	0.9
Kontrollen	SCL-90	Global Symptom Index	0.2	0.2
Kontrollen (Literatur)	ACQ	Index	1.38	0.34
	BSQ	Index	1.52	0.58
	MI begleitet	Index	1.07	0.08
	MI allein	Index	1.25	0.24

5.2 Schreckreflex Amplituden und Habituation

Es besteht ein Gruppenunterschied bezüglich der Schreckreflex-Amplituden mit erhöhtem Schreckreflex bei Patienten mit Panikstörung im Vergleich zu Kontrollen (signifikant in Block 3 und 4) und im Vergleich zu Depression (Trend im Block 1, signifikant in Block 3 und 4). Weiter zeigen die Daten einen Bedingungseffekt, welcher das Phänomen der Habituation repräsentiert. Die Habituation ist bei Patienten mit Panikstörung im Vergleich zu Kontrollen und Patienten mit Depression vermindert.

Mass	Df	F	P	Abb.
Startle Magnitude: Mittelwert	2,84	3.3	<.04	Abb. 1 (Anhang)

Bedingung	3,252	108.4	<.00001	
Interaktion	6,252	1.5	n.s.	
Geplante Vergleiche:				
Pa/k Block 3	1,84	6.1	<.02	
Pa/k Block 4	1,84	5.9	<.02	
Pa/d Block 3	1,84	6.2	<.02	
Pa/d Block 4	1,84	6.9	<.01	
Habituation %:	2,84	6.1	<.003	Abb. 2 (Anhang)
Geplante Vergleiche:				
Pa/k				
Pa/d	1,84	9.3	<.003	
	1,84	7.7	<.006	

5.3 Präpuls-Inhibition (PPI)

Patienten mit Panikstörung zeigten, verglichen mit den Daten von gesunden Kontrollen, eine verminderte Präpuls-Inhibition. Dies Ergebnis war signifikant in den Bedingungen pp 60, 120, 240 und 2000, in der Bedingung 30 zeigte sich eine Trend ($p < .06$). Der Vergleich unmedizierter Panikpatienten mit Kontrollpersonen war signifikant in den Bedingungen pp 60, 120 und 240. Im Vergleich zwischen Panikpatienten und Patienten mit Depression war der Unterschied im PPI signifikant in der Bedingung 120.

Die klinische Kontrollgruppe mit unipolar rezidivierender Depression zeigte im Vergleich zu gesunden Kontrollen ausser einer verminderte Faszilitierung (pp 2000) kein PPI-Defizit.

Mass	Df	F	P	Abb.
PPI (gesamt: Panik vs. Depression vs. Kontrollen):				Abb. 3 (Anhang)
Gruppe	2,84	3.3	<.04	
Bedingung	4,336	79.0	<.00001	

Interaktion	8,336	547.3	<.0001	
Planned comparisons:				
pa/k 30	1,84	3.7	(<.06)	
pa/k 60	1,84	7.9	<.006	
pa/k 120	1,84	8.2	<.005	
pa/k 240	1,84	8.2	<.005	
pa/k 2000	1,84	4.4	<.04	
pa/d 120	1,84	4.1	<.05	
d/k	1,84	5.2	<.03	
PPI (unmedizierte Panik vs. Kontrollen):				
Mittelwert	1,49	7.2	<.01	
Bedingung	4,196	43.0	<.00001	
Interaktion	4,196	4.2	<.003	
Planned comparisons:				
pa/k 60	1,49	9.6	<.003	
pa/k 120	1,49	6.6	<.01	
pa/k 240	1,49	10.3	<.002	

5.4 Korrelationen: Psychologie und PPI

Bei allen Stichproben sind keine Korrelationen zwischen Startle Amplitude und Habituation mit psychologischen Massen gefunden worden. PPI korrelierte negativ mit psychometrisch gemessenen State- und Trait-Angstmassen: Je grösser die State-Angst (STAI) und die Angstwerte im SCL-90, desto geringer war die PPI in Bedingung pp 30 (Abb.5, Abb.8) und desto geringer war auch die Faszilitierung pp 2000 (Abb. 6). Bei Patienten mit hoher Trait-Angst (STAI) zeigte sich eine negative Korrelation zur PPI in der Bedingung pp 240 (Abb.4). Es fanden sich keine Korrelationen mit Massen des katastrophisierenden Denkens (ACQ) und der Angst vor körperlichen Symptomen (BSQ), ebenfalls nicht zum Schweregrad des

Paniksyndroms (PAS), zum allgemeinen Schweregrad (CGI) und zu Massen der Hamilton-Angst-Skala (HAMA).

Die PPI-Daten von Kontrollen und Depressionen korrelierten nicht mit psychometrischen Massen.

Stichprobe	Mass	R	T	p	Abb.
Panik (gesamt)	Trait-Angst & PPI 240	-0.37	-2.1	<.05	Abb. 4
Panik(gesamt)	State-Angst & PPI 30	-0.36	-2.1	<.05	Abb. 5
Panik(gesamt)	State-Angst & PPI 2000	0.40	2.4	<.02	Abb. 6
Panik(gesamt)	SCL-90 Angst & PPI 30	-0.37	-2.2	<.04	Abb. 7
Panik(gesamt)	SCL-90 Angst & PPI 2000	0.40	2.2	<.03	Abb. 8

5.5 Latenzmasse: Onset-Latenz, Peak-Latenz, Latenz-Faszilitierung

Alle Gruppen (Panikstörung, Depression, Kontrollen) zeigten ähnliche Latenzzeiten (Latenz bis zum Onset, Latenz bis zum Peak der Amplitude, Faszilitierung der Peak-Latenz durch Präpulse).

Mass	Df	F	p
Peak Latenz:			
Mittelwert	2,84	0.01	n.s.
Bedingung	8,672	34.7	<.00001
Interaktion	16,672	1.2	n.s.
Onset Latenz:			
Mittelwert			
Bedingung	2,84	2.5	n.s.
Interaktion	8,672	5.3	<.00001
	16,672	1.4	n.s.
Latenz Faszilitation:			
Mittelwert	2,84	2.8	n.s.
Bedingung	2,168	10.2	<.00001
Interaktion	4,168	26.7	n.s.

6. DISKUSSION

Die Resultate dieser Studie zeigten drei signifikante Veränderungen der Informationsverarbeitungsprozesse bei Panikstörung: 1.) Patienten mit Panikstörung weisen im Vergleich zu Kontrollpersonen und Patienten mit unipolar rezidivierender Depression eine Erhöhung der Schreckreflexantwort auf. 2.) Desweiteren besteht bei Patienten mit Panikstörung eine verminderte Habituation. 3.) Ein neuartiger Befund ist, dass Panikpatienten eine markant verminderte Präpuls-Inhibition aufweisen. Diese PPI Verminderung stellt sich in allen fünf Interstimulus Konditionen dar. Diese dysfunktionalen präattentiven Informationsverarbeitungsprozesse korrelieren sowohl mit Trait- als auch mit State-Angst. Hingegen fanden wir keine Korrelationen zwischen weiteren psychometrischen Skalen und Indizes des akustisch ausgelösten Schreckreflexes (Startle, Habituation).

6.1 Der Schreckreflex

Experimentelle Studien untersuchten den Schreckreflex bei Panikstörung häufig im Rahmen des Furcht-potenzierten-Schreckreflexes. Beschrieben wurde dieses Paradigma erstmals bei Brown und Mitarbeitern (Brown et al., 1951). Nach einer klassischen, Pawlowschen Furcht-Konditionierungsphase folgte bei gesunden Versuchspersonen eine Potenzierung, d.h. eine Erhöhung der Reaktivität des Schreckreflexes (Davis & Astrachan, 1978). Gemäss tierexperimenteller Studien, spielt die Amygdala für die Furchtpotenzierung des Schreckreflexes eine zentrale Rolle, dort findet die assoziative Verknüpfung von konditionierten und unkonditionierten Stimuli statt. Eine Läsion der Amygdala im Rattenmodell blockiert die furchtpotenzierte Schreckreaktion (Kim et al., 1993).

Das Paradigma der Furchtpotenzierung des Schreckreflexes ist auch bei Kontrollpersonen experimentell erforscht (Lang et al., 1990). Erhöhte furchtpotenzierte Reaktionen des Schreckreflexes sind bei Panikstörung (Grillon et al., 1994) und gesunden Versuchspersonen mit erhöhter Trait-Angst (Grillon et al., 1993) assoziiert worden.

In einer zur aktuellen Untersuchung teilweise vergleichbaren Studie zeigten jüngere Patienten mit Panikstörung (< 40 Jahre) in Abwesenheit von Furcht ("safty condition": Probanden antizipierten keinen elektrisch ausgelösten Schock) eine Erhöhung in der Baseline des Schreckreflexes und einen signifikanten Unterschied zu Vergleichspersonen (Grillon et al., 1994), bei älteren Patienten bestand dieser Unterschied nicht. Ein ähnliches Paradigma ist in

den vorliegenden Untersuchungen verwendet worden, wobei der Vergleich zu alters- und geschlechtsgematchten Kontrollen einen Gruppeneffekt der Erhöhung der Amplitude der Schreckreflexreaktionen aufwies. Der Schreckreflex ist bei Patienten mit Panikstörung im Vergleich zu Kontrollpersonen und Depression in allen vier Bedingungen erhöht, dieser Unterschied ist signifikant in Block 3 und 4. Diese Erhöhung in den letzten Blöcken weist darauf hin, dass es sich bei diesem Befund auch um verminderte Habituationsprozesse handelt. Eine genauere Analyse der Schreckreflex- und Habituationsprozesse bei Panikpatienten in einer Versuchsreihe mit mehr Puls-Stimuli und ohne zwischengeschaltete Präpuls-Puls-Stimuli könnte mehr Auskunft geben, um das vorläufige Ergebnis umfassender zu diskutieren.

Die erhöhte Reflexantwort auf akustische Stimuli lässt vermuten, dass bei Panikstörungen die Schwelle für die Auslösung des Schreckreflexes niedrig ist. Allgemein steht das erhöhte Ansprechen auf sensorische Reize bei Patienten mit Panikstörung im Einklang mit der Theorie, die von Gorman und Mitarbeitern (1989; 2000) ausgearbeitet wurde. Demnach führen wiederholte Panikattacken zu einem Status chronischer Erwartungsangst („Angst vor der Angst“), welche die Schwelle für die Ansprechbarkeit auf verschiedene Reize vermindert. In diesem Zusammenhang werden auch die Ergebnisse des erhöhten Schreckreflexes bei Panikpatienten im furchtpotenzierten Startle-Paradigma und in der neutralen Versuchsbedingung bei Grillon (Grillon et al., 1994) diskutiert. In den Experimenten der vorliegenden Arbeit wurden jedoch ausschliesslich Konditionen ohne experimentelle Erzeugung von Furcht gebraucht. Da es sich beim furchtpotenzierten Schreckreflex um ein mit den vorliegenden Untersuchungen nicht zu vergleichendes Paradigma handelt, wird folgend nicht weiter auf die Forschung im Gebiet des furchtpotenzierten Startle-Reflexes eingegangen. Dennoch zeigen die aktuellen Ergebnisse, dass die Reagibilität auf sensorische Reize auch ohne zusätzliche furchtauslösende Stimuli bei der Panikstörung erhöht ist.

Verschiedene Formen von Angst zeigen eine erhöhte Schreckreflex-Reaktivität. Bis anhin wurde eine erhöhte Reagibilität des ASR in zwei Studien bei Kriegs-Veteranen mit diagnostizierter PTSD (Orr et al., 1995; Morgan et al., 1996) beschrieben. Neuroanatomisch wird sowohl mit Furcht und Angst als auch mit einer Erhöhung des Schreckreflexes häufig eine Überaktivität der Amygdala assoziiert (Davis, 1992; Gloor, 1960, Kapp et al., 1984; Mishkin & Aggleton, 1981; Sarter & Markowitsch, 1985; Gorman et al., 2000). Zudem ist im Tierversuch experimentell nachgewiesen, dass eine Stimulation der Amygdala zu einer Erhöhung des Schreckreflexes führt (Rosen & Davis, 1988; Rosen & Davis, 1990). Dabei

wird in präklinischen Studien als Mechanismus bedingt durch die Überaktivität der Amygdala eine über Noradrenalin verlaufende erhöhte Sensitivierung auf den Reflex diskutiert (Davis, 1989).

Ein weiteres Erklärungsmodell für die Erhöhung des Schreckreflexes bei Panikstörung ist, dass die experimentelle Situation bei Panikpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen höhere State-Angst erzeugt, die Reflexerhöhung also konditionierungstheoretisch im Zusammenhang mit einem situativen Kontext steht. Patienten mit Panikstörung zeigen allgemein eine konsistent erhöhte physiologische Aktivierung in experimentellen Untersuchungsbedingungen bevor ein Stressor dargeboten wird (Gorman et al., 1988; Roth et al., 1985). Die erhöhte State-Angst in der Baseline kann auf eine Antizipation der experimentellen Bedingungen zurückgeführt werden. Da der Angstlevel während des Experimentes nicht gemessen wird, kann diese Hypothese in dieser Arbeit experimentell nicht überprüft werden. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass bei gleichen kontextuellen Bedingungen depressive Patienten keine Erhöhung des akustisch ausgelösten Schreckreflexes zeigen.

6.2 Die Habituation

Patienten mit Panikstörung zeigen eine Reduktion in der Habituation. Die Habituation des Schreckreflexes ist definiert als die exponentielle Abnahme der Reflexamplitude nach einigen Minuten repetitiven Darbietens akustischer Signale. In dieser Studie wurde die Kurzzeit-Habituation, d.h. die Habituation innerhalb einer Messreihe untersucht. Eine Verminderung der Habituation stellt ein Defizit im "Filter- und Kontroll-" Mechanismus dar, dies bedeutet, dass Panikpatienten eine Störung in der Inhibition und Suppression von irrelevanten, ablenkenden Informationen (Geyer et al., 1990) aufweisen. Die im Zusammenhang mit Habituationsphänomenen am häufigsten diskutierte Theorie beinhaltet duale Prozesse (Groves & Thompson, 1970). Diese Theorie postuliert die Existenz von zwei unabhängigen und entgegengesetzt wirkenden Mechanismen, Habituation und Sensitivierung, aus denen die Abnahme der Reflexantwort auf die repetitiven Stimuli resultiert. Es ist davon auszugehen, dass jeder Schreckreflex-Stimulus- im unterschiedlichen Masse- beide Anteile, Habituation und Sensitivierung, aktiviert (Borszcz et al., 1989; Groves & Thompson, 1970). Habituationsdefizite wurden in der Literatur v.a. im Zusammenhang mit schizophrenen Erkrankungen diskutiert (Geyer & Braff, 1982).

Habituationsverminderungen bei der Panikstörung weisen auf eine erhöhte Reaktivität gegenüber angstbezogenen Reizen hin. Eine verminderte Habituation bei Panikstörungen kann als Folge eines allgemein erhöhten Aktiviertheitsniveaus, welches der Habituation entgegenwirkt und infolge weiterer Aktivierung durch neue Reize nicht abklingen kann bzw. sogar ansteigt, betrachtet werden. Andere Autoren berichten, dass Patienten mit Panikstörung generell eine verzögerte Habituation der Hautleitfähigkeitsreaktionen aufweisen, einem in grossen Teilen dem Schreckreflex vergleichbaren Paradigma (Roth et al., 1990). Da die Habituation des akustisch ausgelösten Schreckreflexes im Vergleich zur Präpuls-Inhibition kein hoch-reliables Mass bei Patienten und Kontrollpersonen ist (Cadenhead et al., 1999; Ludewig et al., 2002), ist eine weitere spezifische Erforschung von Habituationsprozessen bei Panikstörungen notwendig, um diese ersten Ergebnisse zu bestätigen oder zu widerlegen. Sinnvoll erscheint es insbesondere Habituationsprozesse in einem spezifischen Habituations-Versuchsdesign (ohne Präpuls-Stimulationen im Mittelblock) zu testen.

6.3 Die Präpuls-Inhibition

Bisher wurden keine Studien zur Präpuls-Inhibition des akustisch ausgelösten Schreckreflex bei Panikstörungen veröffentlicht. Widersprüchliche Ergebnisse zeigten Studien zur Präpuls-Inhibition des Schreckreflexes bei Störungen im klinischen Umfeld von Angsterkrankungen, z.B. Posttraumatischen Belastungsstörungen (Butler et al., 1990; Grillon et al., 1996). Hauptbefund der vorliegenden Untersuchungen ist, dass, wie hypothetisch angenommen, Panikpatienten eine deutliche Reduzierung der Präpuls-Inhibition zeigen. Diese fand sich in den Interstimulus-Konditionen 60, 120, 240 und 2000 Millisekunden, in der 30 ms Bedingung gab es einen Trend ($p < .06$).

Die Latenzwerte (onset, peak, Latenz-Faszilitierung) zeigten keine Unterschiede zwischen den drei untersuchten Gruppen. Dies weist darauf hin, dass es sich bei den beobachteten Defiziten nicht um Probleme in der Detektion von Stimuli handelt, sondern um eine unterschiedliche präattentive Verarbeitung der dargebotenen Reize (Braff et al., 1992).

Der Befund einer markanten Verminderung der Präpuls-Inhibition kann im Zusammenhang mit der Psychopathologie der Panikstörung diskutiert werden. Klinisch weist diese Patientengruppe u.a. Probleme in der Inhibition und Suppression von sensorischen und kognitiven Reizen auf. Patienten mit Panikstörung sind „sehr sensitiv für relativ belanglose somatische Sensationen“ (Gorman et al., 2000), zusätzlich zeigen sie dysfunktionale Kognitionen, z.B. weitreichende katastrophisierende Gedanken (Hibbert, 1984; Clark, 1986).

Diese Symptomatik lässt hypothetisch auf Schwierigkeiten in der sensorischen und kognitiven Informationsverarbeitung schliessen. Zudem bestehen Hinweise darauf, dass Phänomene wie Furcht und Angst automatisch aktiviert werden können und emotionale Informationsverarbeitungsprozesse unabhängig von bewussten Bewertungs- und Sprachprozessen sind (Lang et al., 2000).

Diese Dysfunktionen lassen sich auf Störungen in frühen Stadien der sensorischen Informationsverarbeitung zurückführen. Die vorliegenden Resultate weisen daraufhin, dass Defizite in frühen, präattentiven Formen der sensorischen Informationsverarbeitungsprozesse bei Patienten mit Panikstörung im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen bestehen.

Die protektive schützende Funktion der Präpuls-Inhibition in der präattentiven Informationsverarbeitung ist vermindert, weitere Reizstimulationen finden bei Panikstörung ohne Abschwächung durch Filter- und Kontrollmechanismen statt, so dass Wahrnehmungs- und Enkodierungsprozesse nicht vollständig und in dysfunktionaler Weise ablaufen. Wenn die Präpuls-Inhibition des akustisch ausgelösten Schreckreflexes bei Panikpatienten reduziert ist und eine Verminderung von sensorischen Inhibitions- und Suppressionsleistungen von externalen und internalen Reizen besteht, ist anzunehmen, dass sich Patienten mit Panikstörung in einem erhöhten Status von Angst befinden. Patienten mit höherer Trait-Angst (STAI-Trait) zeigen ein stärkeres PPI-Defizit als Patienten mit niedrigerer Trait-Angst. Zudem besteht ein korrelativer Zusammenhang zwischen hoher State-Angst (STAI-State und SCL-Ängstlichkeit) und der verminderten Präpuls-Inhibition des akustisch ausgelösten Schreckreflexes. So bestehen also Relationen zwischen Defiziten in der Präpuls-Inhibition sowohl mit andauernden ängstlichen Persönlichkeitszügen (Trait) als auch mit der aktuellen Angstsymptomatik (State, SCL-Ängstlichkeit) bei Panikstörung. Studien mit bildgebenden Verfahren zeigen, dass bei Panikstörung funktionelle Veränderungen in der temporalen, hippocampalen und rechten parahippocampalen Region vorliegen (Reiman et al., 1984; Nordahl et al., 1990; Bisaga et al., 1998). In welchem Verhältnis neuroanatomische Veränderungen zu den PPI-Defiziten bei Panikstörung stehen, ist dagegen noch unerforscht. Präklinische Studien legen nahe, dass Cortiko-Striato-Pallido-Pontine-Zirkel (CSPP) die Präpuls-Inhibition des Schreckreflexes modulieren (Swerdlow et al., 1992; Swerdlow et al., 2001). An den CSPP Schleifen sind Hirnregionen wie Hippocampus und Amygdala beteiligt, die in einem „Furcht-Netzwerk“ der Panikstörung (Gorman et al., 2000) beschrieben sind. Ein Mechanismus, der zu erhöhter Angst und Furcht führen kann, ist eine Überaktivität der Amygdala, eine Region des Gehirns, die häufig mit Furcht und Angst assoziiert wird (Morris

et al., 1996; Davis, 1997; Killcross et al., 1997; Amorapanth et al., 2000; LeDoux et al., 2000). Interessanterweise führen Läsionen des basolateralen Kern der Amygdala bei Ratten zu einer Verminderung der Präpuls-Inhibition (Decker et al., 1995; Wan & Swerdlow, 1997; Koch & Ebert, 1998), ein Effekt, der durch eine Projektion der Amygdala zum ventralen Pallidum entsteht (Wan & Swerdlow, 1997). Insofern ist indirekt zu vermuten, dass die o.a. Hirnregionen in Beziehung zur PPI-Reduktion bei Patienten mit Panikstörung stehen.

6.4 Kognitive Prozesse und Panikstörung

In kognitiven Untersuchungen wird u.a. beschrieben, dass Patienten mit Panikstörung ihre Aufmerksamkeit vermehrt auf bedrohliche und körperliche Reize fokussieren. Diese Aufmerksamkeitsprozesse steigern, nach theoretischen kognitiven Modellvorstellungen, die Wahrnehmung von internen und externen Auslösern und damit die Entstehung von Panikanfällen. Katastrophisierende Gedanken und Vorstellungen spielen bei Panikstörung und anderen Angststörungen eine wesentliche Rolle (Chambless et al., 2000; Hibbert, 1984). Die Gedanken kreisen dabei häufig um körperliche Krisen (z.B. Herzinfarkt) oder um Verlust von Kontrolle über das Selbst (z.B. verrückt werden, schreien). Empirische Studien belegen, dass die Angst vor körperlichen Symptomen bei Patienten mit Panikstörung im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen erhöht ist und diese Symptome u.a. als schwerwiegender und weniger kontrollierbar eingeschätzt werden (Chambless et al., 2000). Daten von psychometrischen Skalen aus den aktuellen Experimenten bestätigen diese Resultate. Im Vergleich zur Kontrollgruppe ist die Angst vor körperlichen Symptomen bei Patienten mit Panikstörung erhöht (siehe Kapitel 5.1, BSQ). Die Ausprägung der Symptomatik der Panikstörung wird nach kognitiven Theorien also in starkem Masse davon beeinflusst, ob körperliche Symptome kognitiv als bedrohlich bewertet werden.

Informationsverarbeitungsprozesse auf höheren kognitiven Ebenen bei Patienten mit Panikstörung werden mit den unterschiedlichsten kognitionspsychologischen Paradigmen empirisch erforscht. Beim emotionalen Stroop-Test z.B. soll die Farbe gedruckter Wörter unterschiedlicher emotionaler Bedeutungen möglichst schnell genannt werden. Patienten mit Panikstörung weisen dabei eine selektive Präferenz kognitiver Prozesse für die Verarbeitung von Bedrohung und Gefahr auf. Im Stroop Test zeigen Panikpatienten konsistent höhere Interferenzen bei bedrohlichen Wörtern (McNally et al., 1994; Lundh et al., 1999).

Die kognitiven Theorien können aus verschiedenen Gründen kritisch diskutiert werden. Wesentliche kritische Argumente sind, dass Panikanfälle auch ohne kognitive

Missinterpretationen (z.B. im Schlaf) entstehen können. Zudem führen körperliche Sensationen, beispielsweise die Erhöhung der Herzrate, häufig nicht zur Auslösung von Panikattacken. Die Ergebnisse der aktuellen Experimente zeigen, dass präattentive Informationsverarbeitungsprozesse (PPI) bei Panikstörung in keinem Zusammenhang mit aufmerksamkeitsbezogenen kognitiven Prozessen, wie kognitiven Missinterpretationen von somatischen Sensationen, stehen. Ob mögliche Zusammenhänge zwischen PPI und aufmerksamkeitsbezogenen selektiven Informationsverarbeitungsprozessen, wie z.B. erhöhten Interferenzen bei bedrohlichen Wörtern (Stroop Test), bestehen, ist weiter zu erforschen.

6.5 Präattentives Alarmsystem

Das aktuelle Ergebnis eines Präpuls-Inhibitions Defizit des akustisch ausgelösten Schreckreflexes bei Panikstörung bestätigt das Modell eines präattentiven Alarmsystems, welches von Gray (1982) entwickelt wurde. Das präattentive Alarmsystem ermöglicht eine rasche, präattentive Erkennung von unerwarteten, potentiell gefährlichen Reizen und lenkt die bewusste, aufmerksamkeitsbezogene Informationsverarbeitung auf mögliche Quellen der Bedrohung (Abb. 9). Dieses System wird vorwiegend mit dem Thalamus und limbischen Strukturen, insbesondere dem septohippocampalen System und der Amygdala in Verbindung gebracht. Dem Neocortex wird durch dieses System signalisiert, dass ein potentiell gefährlicher und neuer Reiz vorliegt, der aufmerksam verarbeitet werden muss (Gray et al., 1982).

Allgemein bestehen deutliche Hinweise für eine hippocampale Regulation von zentralen inhibitorischen Mechanismen und der Filterung von sensorischen Reizen (Freedman et al., 1996). Spezifische Hinweise für eine Beteiligung des Hippocampus an der Regulation der PPI bestehen beim Menschen. In diesem Zusammenhang ist es interessant zu erwähnen, dass die Präpuls-Inhibition bei Patienten mit Temporaler Epilepsie mit psychotischen Erleben im Vergleich zu Patienten mit gleicher Störung ohne psychotischer Symptomatik signifikant reduziert ist (Morton et al., 1994). Im Tierexperiment führt eine Aktivierung des septohippocampalen Systems zu einer Verminderung der Präpuls-Inhibition des akustisch ausgelösten Schreckreflexes (Koch, 1996). Hypothetisch ist anzunehmen, dass ein Defizit in der Präpuls-Inhibition bei Panikstörung zu einer Verminderung der sensorischen Inhibition und Suppression von externalen und internalen Reizen führt, Patienten mit Panikstörung sich in einem erhöhten Status von Angst befinden und allgemein eine Überaktivierung des Hippocampus-Amygdala Komplex, speziell des septohippocampalen Systems vorliegt (Abb.

9). Weiter zu erforschen ist, welche neuroanatomische Strukturen am PPI-Defizit bei Panikstörung beteiligt sind. Diese Fragestellung könnte mit einer Koregistrierung von Hirnaktivität (z.B. PET) und PPI/Habituation des ASR untersucht werden. Das präattentive Alarmsystem ist bei Angst- und Panikstörung von besonderer Bedeutung. Liegt eine Überaktivierung vor, kann dies zu Dysfunktionen in aufsteigenden Transmittersystemen und zu Angstsymptomen sowie zu Störungen von Aufmerksamkeitsprozessen führen. Funktionell-neuroanatomische Ergebnisse aus Tierversuchen (LeDoux, 2000) ergänzen dieses Modell, das v.a. aus der klinischen Beobachtung und Tierexperimenten entstanden ist. Eigene experimentelle Ergebnisse an Panikpatienten unterstützen die These, dass bei Panikstörung eine Störung in präattentiven Informationsverarbeitungsprozessen vorliegt, die im Zusammenhang mit der klinischen Symptomatik steht. Weiter besteht ein Zusammenhang zwischen trait- und state- Angst und PPI-Defiziten. Demgegenüber besteht kein Zusammenhang zwischen der Verminderung des PPI und dysfunktionalen Kognitionen bei Panikstörung. Zu erklären ist dieser Befund möglicherweise dadurch, dass präattentive Prozesse im Bereich von wenigen Millisekunden ablaufen, damit können diese Prozesse höhere kognitive Ebenen beeinflussen, sind aber unbeeinflussbar von aufmerksamsbezogenen Bewertungsprozessen (Oehman & Soares, 1994; Lang et al., 2000). Neocortikale, aufmerksame Verarbeitung führt zu einer genaueren und kontextangepassten Bewertung wahrgenommener Informationen. Subcortikale präattentive Reizverarbeitung ist dagegen stereotyp und kann falsche Alarmsignale sowie unbegründete, automatische Angstreaktionen auslösen.

6.6 Gültigkeit

Die Gültigkeit der gemachten Interpretationen ist aus verschiedenen Gründen eingeschränkt. Kritisch diskutiert wurde, ob Reduktionen im PPI ein Defizit in frühen Formen von Informationsverarbeitungsprozessen oder eine Beeinträchtigung von Aufmerksamkeitsprozessen hinsichtlich einer reduzierten Wahrnehmungsfähigkeit des Präpulses darstellen (Dawson et al., 1993; Grillon et al., 1992; Swerdlow et al., 1992). Zudem bestehen einige Hinweise dafür, dass Inhibitions- und Suppressionsprozesse des Schreckreflexs beim Menschen durch attentionale Prozesse modifiziert werden können (Filion et al., 1993; Jennings et al., 1996; Lipp et al., 2001), so dass die Präpuls-Inhibition mehr als ein reines präattentives Informationsverarbeitungs-Paradigma darstellen kann (Filion et al., 1998). Möglicherweise beeinflussen attentionale Mechanismen die Präpuls-Inhibition auf der Ebene

der Perzeption, während höhere, kognitive Ebenen durch Filter- und Kontrollmechanismen, die mit der Präpuls-Inhibition des Schreckreflexes und der Inhibition bzw. Suppression von externalen und internalen Reizen einhergehen, geschützt werden. Da in der aktuellen Studien keine experimentelle Veränderung von Instruktionen und Aufmerksamkeitsprozessen bei Panikstörung durchgeführt worden sind, können Präpuls-Inhibitionsprozesse bei Panikstörung ausschliesslich als präattentive Informationsverarbeitungsprozesse diskutiert werden. Ob mögliche Zusammenhänge zwischen PPI und beeinträchtigten aufmerksamkeitsbezogenen Informationsverarbeitungsprozessen bestehen oder ob attentionale Prozesse die Präpuls-Inhibition bei Panikstörung modifizieren, ist in weiteren Experimenten zu erforschen.

Patienten mit Panikstörung waren teilweise antidepressiv mediziert, dies könnte die Resultate beeinflussen. Tierstudien weisen daraufhin, dass Antidepressiva die Präpuls-Inhibition nicht verändern (Rigdon & Viik, 1991; Martinez & Geyer, 1997). Studien an gesunden Versuchspersonen zeigten, dass z.B. der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Citalopram wie auch andere Antidepressiva (Fluvoxamin, Amitriptylin und Reboxetin) keinen Effekt auf die Präpuls-Inhibition aufweisen (Liechti et al., 2001; Philipps et al., 2000). Daher ist eine Induzierung der Präpuls-Inhibitions-Defizite bei Panikstörung durch antidepressive Medikation unwahrscheinlich. Zudem weisen unmedizierte Patienten mit Panikstörung im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine Verminderung der Präpuls-Inhibition des akustischen Schreckreflex in den Interstimulusintervallen 60, 120 und 240 Millisekunden auf. Die Effekte antidepressiver Medikation auf die Reaktivität des Schreckreflexes sind unklar. Phillips und Mitarbeiter (2000) zeigten, dass Amitriptylin, aber nicht Fluvoxamin oder Reboxetin die Reaktivität des Schreckreflexes reduziert; im Gegensatz dazu berichten Liechti und andere (2001) einen Anstieg der Reaktivität des Schreckreflexes durch Citalopram. Studien zur Wirksamkeit von Benzodiazepinen in Bezug auf Schreckreflex und Präpuls-Inhibition wiesen widersprüchliche Ergebnisse auf (Abduljawad et al., 1997; Schachinger et al., 1999).

Die Effekte von pharmakotherapeutischen Interventionen auf Habituationsprozesse sind bisher unzureichend untersucht. Geyer und Tapson (1988) berichten, dass Fluoxetin die Habituation des Schreckreflexes bei Ratten vermindert, ähnliche Effekte antidepressiver Medikation (Citalopram) auf Habituationsprozesse des akustisch ausgelösten Schreckreflexes sind beim Menschen nicht aufgetreten (Liechti et al., 2001). Nach der aktuellen Studie ist es unwahrscheinlich, dass antidepressive Medikation einen Einfluss auf die Verminderung der Habituation bei Panikstörung ausübt. Zudem weisen die unmedizierten gegenüber

antidepressiv medizierten Patienten mit Panikstörung in der vorliegenden Studie vergleichbare Werte auf.

6.7 Ausblick

Die Untersuchungen dieser Studie stehen in theoretischem Zusammenhang mit neurobiologischen Angstkonzepten. Um die Fragestellung noch weiter zu vertiefen, sind verschiedene weitere Untersuchungen denkbar. PPI-Koregistrierungen mit bildgebenden Verfahren wie PET oder MRI könnten Hinweise über spezifische Hirnaktivitätsmuster geben, da einige Annahmen zur funktionellen Neuroanatomie eines PPI-Defizites bei Panikstörung hypothetisch und v.a. aus dem Tiermodell abgeleitet worden sind. Interessant wäre dabei auch ein Vergleich mit einer anderen klinischen Kontrollgruppe, die ebenfalls eine Verminderung in PPI und Habituation aufweist, z.B. Schizophrenie.

PPI ist ein Mass der präattentiven Informationsverarbeitung, andere Forschungsgruppen verwenden ein attentionales Untersuchungsparadigma, welches die Ableitung der PPI mit Aufmerksamkeitsinstruktionen kombiniert. Es wird kontrovers diskutiert inwieweit PPI-Defizite im Zusammenhang mit Aufmerksamkeitsleistungen stehen. Bei Panikstörung bestehen Hinweise für selektive Aufmerksamkeitsveränderungen bei Aufmerksamkeitsleistungen in Kombination mit emotionalen Stimuli. Die Erforschung von präattentiven Informationsverarbeitungsprozessen, Aufmerksamkeitsleistungen und Emotionen könnte mehr Informationen geben über mögliche Zusammenhänge dieser Befunde. Korrelationen ergaben sowohl Zusammenhänge zur Trait- als auch zur State-Angst. Die experimentelle Variation von emotionalen Stimuli und die mögliche Modifikation von Variablen des akustisch ausgelösten Schreckreflexes bei Panikstörung kann weitergehende, erkenntnisreichere Schlussfolgerungen zulassen.

PPI, Habituation und Startle-Amplitude wurden in der aktuellen Studie bei einer Patientenpopulation einmalig untersucht. So stellt sich weiter die Frage, ob pharmakotherapeutische oder psychotherapeutische Interventionen die Plastizität des Schreckreflexes verändern können. Experimentell könnten kontrollierte Interventionsstudien zeigen, ob die vorhandenen Defizite in der Plastizität des ASR stabil oder veränderbar sind.

7. ABSTRACT

Preattentive information processing in panic disorder

Prepulse inhibition (PPI) is an operational measures of sensorimotor gating that is reduced in several neuropsychiatric disorders that are characterized by deficits in inhibition or gating of intrusive or irrelevant stimuli. Clinically, PD patients have been described as having difficulties in inhibition of responding to sensory and cognitive events. Because such difficulties may be due to failures in early stages of information processing, we examined PPI in patients with PD. Acoustic startle reactivity, habituation, and PPI (30, 60, 120, 240, and 2000 ms interstimulus intervals) were assessed in patients with panic disorder and age- and gender-matched healthy controls. PD patients were assessed with structured clinical interview for DSM-IV criteria with benzodiazepine treatment as an exclusion criterion. Panic disorder patients exhibited an exaggerate startle response but normal startle reactivity, reduced habituation, and significantly reduced PPI in the 60, 120, 240 and 2000 ms prepulse conditions. Within the PD group, the patients with high trait and state anxiety exhibited less PPI than patients with low trait and state anxiety. Furthermore, in PD patients, decreased PPI correlated significant with high trait and state anxiety. These data indicate that early stages of sensory information processing are abnormal in patients with PD. These observed deficits in PPI could reflect a more generalized difficulty in suppressing or gating information in panic disorder. The correlation between high trait anxiety and deficient PPI supports the hypothesis that sensorimotor gating abnormalities are an enduring feature of subjects with PD.

8. SUMMARY

Features of panic disorder (PD) include recurrent anxiety attacks, accompanied by physiological symptoms such as palpitations, sweating, trembling, and shortness of breath. Patients with PD are very sensitive to relatively trivial somatic sensations. They also exhibit dysfunctional cognitions, in particular widespread catastrophic thinking. These symptoms suggest a loss of sensory and cognitive information processing.

The acoustic startle reflex is a ubiquitous response to an intense exteroceptive stimulus, measured by the eyeblink reflex component by the startle response. Prepulse inhibition (PPI) has been widely used as a neurophysiological measure of the early preattentive stages of information processing and is used as an operational measure of sensorimotor gating. PPI is the normal unlearned suppression of the startle reflex when the intense startling stimulus is preceded by a weak acoustic prepulse. Prepulse inhibition of the startle reflex represents a general ability to inhibit external (auditory, visual, tactile) and internal (thoughts, impulses) stimuli. Several studies showed that PPI is reduced in a variety of neuropsychiatric disorders. The described disorders with PPI deficits are characterized by a loss of the normal ability to suppress or gate irrelevant sensory, motor or cognitive information. This loss of "gating" may be experienced as intrusive thoughts, sensory information or adventitious movements or behavior. In the clinical field of anxiety disorders, PPI studies in PTSD have provided conflicting results.

Another form of the plasticity of startle reflex is habituation. Habituation refers to the decrement in responding when the same initially novel stimulus is presented repeatedly in the absence of any contingencies. The present study examined startle reactivity, PPI, and habituation in patients with PD in order to test the general hypothesis that abnormalities in the processing of sensory information may exist in this population and may be associated with psychometric measures of trait or state anxiety, dysfunctional cognitions and the severity of the disorder. Thirty-three subjects with panic disorders (PD) and twelve subjects with unipolar major depressive disorder (MDD) and forty-two normal comparison subjects (C) were tested.

The present results support the hypothesis that patients with PD exhibit deficits in PPI and habituation of the acoustic startle reflex and an increased startle response without any difference in startle reactivity. Some evidence indicated that trait and state anxiety is correlated with PPI, but not with habituation.

As hypothesized, PPI was markedly reduced in the 60, 120, 240 and 2000 ms prepulse conditions in patients with PD, in the absence of significant changes in either startle reactivity or latency facilitation. This result may reflect a link between PPI deficits and psychopathology of PD. There was a significant correlation between high trait and state anxiety and decreased PPI. This result supports the hypothesis that sensorimotor gating abnormalities are an enduring feature of subjects with PD. When PPI is reduced and gating functions are impaired, it is conceivable that PD patients are in a heightened state of anxious apprehension, which may relate to high trait and state anxiety. This results supports also a theoretical model of an preattentive alarmsystem, which can detect novelty and potential threat on a preattentive level of processing. The anatomical basis of deficient PPI in PD is unclear and remains to be determined. Preclinical studies suggest that PPI is modulated by cortico-striato-pallido-pontine circuits that include brain regions that are implicated in a "fear network" in PD, in particular the amygdala. One mechanism that could lead to high anxiety is overactivity of the amygdala, a structure which has repeatedly been associated with fear and anxiety.

Patients with PD exhibited a relative reduction in habituation of the startle reflex. Deficits in habituation of the startle reflex have first been shown in schizophrenia patients. These deficits have been discussed in relationship to sensory overload in the schizophrenia patient group. While PPI is considered to reflect pre-attentive processing of stimuli largely independently of cognitive intervention, normal habituation is necessary for individuals to learn to discriminate relevant from irrelevant stimuli and clearly involves cognitive assessments. Hence, deficits in habituation in patients with PD could contribute to an exaggerated responsiveness to anxiety-eliciting stimuli.

9. BIBLIOGRAPHIE

APA: American Psychiatric Association. 1987. Diagnostic and statistical manual. Third Edition, revised (DSM-III-R). Washington DC: American Psychiatric Association.

APA: American Psychiatric Association. 1994. Diagnostic and statistical manual. Fourth Edition (DSM-IV). Washington DC: American Psychiatric Association.

Abduljawad, KAJ, Langley, RW, Bradshaw, CM, Szabadi, E. 1997. Effects of clonidine and diazepam on the acoustic startle response and on its inhibition by «prepulses» in man. *J Psychopharmacol* 11:29-34.

Abduljawad, KAJ, Langley, RW, Bradshaw, CM, Szabadi, E. 1998. Effects of bromocriptine and haloperidol on prepulse inhibition of the acoustic startle response in man. *J Psychopharmacol* 12:239-245.

American Psychiatric Association. 2000. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR (Text Revision), 4th edition. American Psychiatric Press. 943 p.

Amorapanth, P, LeDoux, JE, Nader, K. 2000. Different lateral amygdala outputs mediate reactions and actions elicited by a fear-arousing stimulus. *Nat Neurosci* 3:74-79.

Anthony, BJ. 1985. In the blink of an eye: implications of reflex modification for information processing. In: Ackles, PK, Jennings, JR, Coles, PGH (Eds.), *Advances in Psychophysiology*, 1. JAI Press, Greenwich, pp. 167-218.

Bandelow, B. 1997. Panik- und Agoraphobieskala (PAS). Hogrefe, Göttingen.

Barlow DH. 1988. Anxiety and its disorder: The nature and treatment of anxiety and panic. New York: Guilford Press. 698 p.

- Battaglia, M, Bertella, S, Ogliari, A, Bellodi, L, Smeraldi, E. 2001. Modulation by muscarinic antagonists of the response to carbon dioxide challenge in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 58:114-119.
- Beck, AT, Laude, R, Bohnert, M. 1974. Ideational components of anxiety neurosis. *Arch Gen Psychiatry* 31:319-325.
- Beck, AT. 1978. *Depression Inventory*. Philadelphia, PA, Philadelphia Center for Cognitive Therapy.
- Bernstein AS. 1987. Orienting response research in schizophrenia: where we have come and where we might go. *Schizophr Bull*. 13:623-641.
- Bisaga, A, Katz, JL, Antonini, A, Wright, CE, Margouleff, C, Gorman, JM, Eidelberg, D. 1998. Cerebral glucose metabolism in women with panic disorder. *Am J Psychiatry* 155:1178-1183.
- Borow, R. 1987. FG 7142 and its anxiety-inducing effects in humans. *Br J Clin Pharmacol* 23:781-782.
- Borszcz, GS, Cranney, J, Leaton, RN. 1989. Influence of long-term sensitization on long-term habituation of the acoustic startle response in rats: central gray lesions, preexposure, and extinction. *J Exp Psychol Anim Behav Proc* 15:54-64.
- Bourin, M, Baker, GB, Bradwejn, J. 1998. Neurobiology of panic disorder. *J Psychosom Res* 44:163-180.
- Braff, DL, Geyer, MA. 1990. Sensorimotor gating and schizophrenia: Human and animal model studies. *Arch Gen Psychiatry* 47:181-188.
- Braff, DL, Grillon, C, Geyer, MA. 1992. Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 49:206-215.

- Bradley, MM, Cuthbert, BN, Lang, PJ. 1990. Startle reflex modification: emotion or attention? *Psychophysiology* 27:513-522.
- Brown, JS, Kalish, HI, Farber, IE. 1951. Conditional fear as revealed by magnitude of startle response to an auditory stimulus. *J Exp Psychol* 41:317-328.
- Butler, RW, Braff, DL, Rausch, JL, Jenkins, MA, Sprock, J, Geyer, MA. 1990. Physiological evidence of exaggerated startle response in a subgroup of Vietnam veterans with combat-related PTSD. *Am J Psychiatry* 147:1308-1312.
- Cadenhead, KS, Carasso, BS, Swerdlow, NR, Geyer, MA, Braff, DL. 1999. Prepulse inhibition and habituation of the startle response are stable neurobiological measures in a normal male population. *Biol Psychiatry* 1:360-364.
- Castellanos, FX, Fine, EJ, Kaysen, DL, Kozuch, PL, Hamburger, SD, Rapoport, JL, Hallet, M. 1996. Sensorimotor gating in boys with Tourette's syndrome and ADHD: preliminary results. *Biol Psychiatry* 39:33-41.
- Chambless, DL, Caputo, GC, Bright, P, Gallagher, R. 1984. Assessment of fear in agoraphobics: The Body Sensations Questionnaire and the Agoraphobic Cognitions Questionnaire. *J Consul Clin Psychol* 52:1090-1097.
- Chambless, DL, Caputo, GC, Jasin, SE, Gracely, EJ, Williams, C. 1985. The mobility inventory for agoraphobia. *Behav Res Ther* 23:35-44.
- Chambless, DL, Beck, AT, Gracely, EJ, Grisham, JR. 2000. Relationship of cognitions to fear of somatic symptoms: A test of the cognitive theory of panic. *Depress Anxiety* 11:1-9.
- Charney, DS, Woods, SW, Goodman, WK, Heninger, GK. 1987. Serotonin function in anxiety. II. Effects of the serotonin agonist MCPP in panic disorder patients and healthy subjects. *Psychopharmacology* 92:14-24.

Charney, DS, Woods, SW, Krystal, JH, Nagy, LM, Heninger, GR. 1992. Noradrenergic neuronal dysregulation in panic disorder: the effects of intravenous yohimbine and clonidine in panic disorder patients. *Acta Psychiatr Scand* 86:273-282.

Clark, DM. 1986. A cognitive approach to panic. *Behav Res Ther* 24:461-470.

Cook, EW III, Davis, TL, Hawk, LW, Spence, EL, Gautier, CH. 1992. Fearfulness and startle potentiation during aversive visual stimuli. *Psychophysiology* 29:633-45.

Cook, EW III, Hawk, LW Jr, Davis, TL, Stevenson, VE. 1991. Affective individual differences and startle reflex modulation. *J Abnorm Psychol*. 100:5-13.

Davis, M, Astrachan, DI. 1978. Conditioned fear and startle magnitude: effects of different footshock or backshock intensities used in training. *J Exp Psychol: Anim Behav Process* 4: 95-103.

Davis, M, Gendelman, DS, Tischler, MD, Gendelman, PM. 1982. A primary acoustic startle circuit: lesion and stimulation studies. *J Neurosci* 2:791-805.

Davis, M. 1989. Sensitization of the acoustic startle reflex by footshock. *Behav Neurosci* 103:495-503.

Davis, M. 1992. The role of the amygdala in conditioned fear. In: Aggleton, J (Ed.), *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction*. New York: Wiley-Liss, pp. 255-305.

Davis, M. 1997. Neurobiology of fear responses: The role of the amygdala. *J Neuropsych Clin Neurosci* 9:382-402.

Davis, M, Heninger, GR. 1972. Comparison of response plasticity between the eyeblink and vertex potential in humans. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology* 33:283-293.

Dawson, ME, Filion, DL, Schell, AM. 1989. Is the elicitation of the orienting response associated with the allocation of resources? *Psychophysiology* 26: 560-572.

Dawson, ME, Hazlett, EA, Filion, DL, Nuechterlein, KH, Schell, AM. 1993. Attention and schizophrenia: impaired modulation of the startle reflex. *J Abnormal Psychol* 102:633-644.

Decker, MW, Curzon, P, Brioni, JD. 1995. Influence of separate and combined septal and amygdala lesions on memory, acoustic startle, anxiety and locomotor activity in rats. *Neurobiol Learn Mem* 64:156-168.

DeCristofaro, MT, Sessarego, A, Pupi, A, Biondi, F, Faravelli, C. 1993. Brain perfusion abnormalities in drug-naive, lactate-sensitive panic patients: a SPECT study. *Biol Psychiatry* 33:505-512.

DelPezzo, EM, Hoffman, HS. 1980. Attention factors in the inhibition of a reflex by visual stimulus. *Science* 2:673-674.

Derogatis, CR. 1977. SCL-90. Administration, scoring and procedures. Manual I for the R(evised) version and other instruments of the Psychopathology Rating Scale Series. John Hopkins University Scholof Medicine.

Drevets, WC, Simpson JR, Raichle ME. 1995. Regional blood flow changes in response to phobic anxiety and habituation. *J Cereb Blood Flow Metab* 15: 856.

Duncan, EJ, Madonick, SH, Parwani, A, Angrist, B, Rajan, R, Chakravorty, S, Efferen, TR, Szilagyi, S, Stephanides, M, Chappell, PB, Gonzenbach, S, Ko, GN, Rotrosen, JP. 2001. Clinical and sensorimotor gating effects of ketamine in normals. *Neuropsychopharmacology* 25: 72-83.

Ehlers, A, Margraf, J, Chambless, D. 1993. AKV, Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung. Göttingen, Beltz.

Fendt, M, Koch, M, Schnitzler, HU. 1994. Lesions of the central gray block the sensitization of the acoustic startle response in rats. *Brain Res* 661:163-173.

Filion, DL, Dawson, ME, Schell, AM, Hazlett, EA. 1991. The relationship between skin conductance orienting and the allocation of processing resources. *Psychophysiology* 28: 410-425.

Filion, DL, Dawson, ME, Schell, AM. 1993. Modification of the acoustic startle-reflex eyeblink:a tool for investigating early and late attentional processes. *Biol Psychol* 35:185-200.

Filion, DL, Dawson, ME, Schell, AM. 1998. The psychological significance of human startle eyeblink modification: a review. *Biol Psychol* 47:1-43. Review

Freedman, R, Adler, LE, Myles-Worsley, M, Nagamoto, HT, Miller, C, Kisley, M, McRae, K, Cawthra, E, Waldo, M. 1996. Inhibitory gating of an evoked response to repeated auditory stimuli in schizophrenic and normal subjects. Human recordings, computer simulation, and an animal model. *Arch Gen Psychiatry* 53:1114-1121.

Geyer, MA, Braff, DL. 1982. Habituation of the blink reflex normals and schizophrenia patients. *Psychophysiology* 19:1-6.

Geyer, MA, Swerdlow, NR, Mansbach, RS, Braff, DL. 1990. Startle response models of sensorimotor gating and habituation deficits in schizophrenia. *Brain Res Bull* 25:485-498.

Geyer, MA, Tapson, GS. 1988. Habituation of tactile startle is altered by drugs acting on serotonin-2 receptors. *Neuropsychopharmacology* 1:135-147.

Gloor, P. 1960. Amygdala. In: Field, J (Ed.), *Handbook of Physiology*, sec. I. Neurophysiology. Washington, DC: American Physiological Society, pp. 1395-1420.

Gouzoulis-Mayfrank E, Hecker K, Thelen B, Lindenblatt H, Kovar KA, Sass H, Geyer MA. 1998. Effects of the hallucinogen psilocybin on habituation and prepulse inhibition of the startle reflex in humans. *Behav Pharmacol* 9:561-566.

Gorman, JM, Liebowitz, MR, Fyer, AJ, Stein, J. 1989. A neuroanatomical hypothesis for panic disorder. *Am J Psychiatry* 146:148-161.

Gorman, JM, Goetz, RR, Dillon, D, Liebowitz, MR, Fyer, AJ, Davies, S, Klein, DF. 1990. Sodium D-lactate infusion of panic disorder patients. *Neuropsychopharmacology* 3:181-189.

Gorman, JM, Kent, JM, Sullivan, GM, Coplan, JD. 2000. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry* 157:493-505.

Graham, FK. 1975. The more or less startling effects of weak prestimulation. *Psychophysiology* 12:238-248.

Graham, FK, Murray, GM. 1977. Discordant effects of weak pre-stimulation on magnitude and latency of the reflex blink. *Physiol Psychol* 5:108-114.

Graham, FK. 1979. Distinguishing among orienting, defence, and startle reflexes. In: Kimmel, HD, van Olst, EH, Orlebeke, JF (Eds.), *The Orienting; Reflex in Humans*. Erlbaum, Hillsdale, NJ, pp. 137-167.

Graham, FK. 1992. Attention: The heartbeat, the blink, and the brain. In Cambell, BA, Hayne, H, Richardson, R. (Eds.), *Attention and Information Processing in Infants and Adults: Perspectives from Human and Animal Research*. Erlbaum, Hillsdale, NJ, pp. 3-29.

Gray, JA. 1982. *Précis of the neuropsychology of anxiety.: An enquiry into the functions of the septo-hippocampal system*. *Behavioral and Brain Sciences* 5:469-543.

Gray, JA, Feldon, J, Rawlins, JNP, Hemsley, DR, Smith, AD. 1991. The neuropsychology of schizophrenia. *Behavioral and Brain Sciences* 14:1-84.

Grillon, C, Ameli, R, Charney, DS, Krystal, J, Braff, DL. 1992. Startle gating deficits occur across prepulse intensities in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 32:939-943.

Grillon, C, Ameli, R, Foot, M, Davis, M. 1993. Fear-potentiated startle: relationship to the level of state/trait anxiety in healthy subjects. *Biol Psychiatry* 33:566-574.

Grillon, C, Ameli, R, Goddard, A, Woods SW, Davis M. 1994. Baseline and fear-potentiated startle in panic disorder patients. *Biol Psychiatry* 35:431-439.

Grillon, C, Dierker, L, Merikangas, KR. 1997. Startle modulation in children at risk for anxiety disorders and/or alcoholism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:925-932.

Grillon, C, Morgan, CA, III, Davis, M, Southwick, SM. 1998. Effects of experimental context and explicit threat cues on acoustic startle in vietnams veterans with prosttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 44:1027-1036.

Grillon, C, Sinha, R, Ameli, R, O'Malley, SS. 2000: Effects of alcohol on baseline startle and prepulse inhibition in young men at risk for alcoholism and/or anxiety disorders. *J Stud Alcohol* 61:46-54.

Groves, PM, Thompson, RF. 1970. Habituation: a dual process theory. *Psychol Rev* 77:419-450.

Gurguis, GN, Mefford, IN, Uhde, TW. 1991. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity in panic disorder: relationship to plasma catecholamine metabolites. *Biol Psychiatry* 30:502-506.

Gurguis, GN, Uhde, TW. 1998. The relationship between plasma MHPG and NE: employing regression models in estimating centrally derived MHPG and peripheral NE turnover rate in panic disorder. *J Psychiatr Res* 32:11-17.

Guy, W. 1976. CGI, The Clinical Global Impression Scale. In: Guy W. (Ed.), *ECDEU assessment manual for psychopharmacology*. National Institute of Mental Health, Rockville pp. 218-222.

Hamilton, M. 1969. Diagnosis and ratings of anxiety. *Br J Psychiatry* 3:76-79.

- Hamilton, M. 1976. HAMD, Hamilton Depression Scale. In Guy W. (Ed.), ECDEU assessment manual for psychopharmacology. National Institute of Mental Health, Rockville pp. 179-192.
- Hamm, AO, Globisch, J, Cuthberth, BN, Vaitl, D. 1991. Startle reflex modulation in simple phobics and normals. *Psychophysiology* 28:228.
- Hamm, AO, Cuthbert, BN, Globisch, J, Vaitl, D. 1997. Fear and the startle reflex: blink modulation and autonomic response patterns in animal and mutilation fearful subjects. *Psychophysiology* 34:97-107.
- Hibbert, GA. 1984. Ideational components of anxiety: their origin and content. *Br J Psychiatry* 144:618-624.
- Hoffman, HS, Ison, JR. 1980. Reflex modification in the domain of startle: I. Some empirical findings and their implications for how the nervous system processes sensory input. *Psychol Rev* 87: 175-189.
- Hutchison, KE, Swift, R. 1999. Effect of d-amphetamine on prepulse inhibition of the startle reflex in humans. *Psychopharmacology* 143:394-400.
- Ison, JR, Hammond, GR. 1971. Modifications of the startle reflex in the rat by changes in the auditory and visual environments. *J Comparative Physiol Psychol* 75:418-430.
- Ison, JR, Askhenazi, B. 1980. Effects of a warning stimulus on reflex elicitation and reflex inhibition. *Psychophysiology* 17:586-591.
- Ison, JR, O'Connor, K, Bowen, GP, Bocirnea, A. 1991. Temporal resolution of gaps in noise by the rat is lost with functional decortication. *Behav Neurosci* 105:33-40.
- Ison, JR, Hoffman, HS. 1983. Reflex modification in the domain of startle: II. The anomalous history of a robust and ubiquitous phenomenon. *Psychol Bull* 94:3-17.

Ison, JR, Bowen, GP, Pak, J, Guiterrez, E. 1997. Changes in the strength of prepulse inhibition with variation in the startle baseline associated with individual differences and with old age in rats and mice. *Psychobiology* 25:266-274.

Jennings, PD, Schell, AM, Filion, DL, Dawson, ME. 1996. Tracking early and late stages of information processing: contributions of startle eyeblink reflex modification. *Psychophysiology* 33:148-155.

Jordan, WP, Leaton, RN. 1983. Habituation of the acoustic startle response in rats after lesions in the mesencephalic reticular formation or in the inferior colliculus. *Behav Neurosci* 97:720-724.

Kapp, BS, Pascoe, JP, Bixler, MA. 1984. The amygdala: A neuroanatomical systems approach to its contribution to aversive conditioning. In: Butlers, N, Squire, LS (Eds.), *Neurophysiology of Memory*. New York: Guilford Press, pp 473-488.

Kehne, JH, Timothy, C, McCloskey, TC, Taylor, VL, Black CK, Fadaye, GM, Schmidt, CJ. 1991. Effects of the serotonin releaser 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA), 4-chloroamphetamine (PCA) and fenfluramine on acoustic and tactile startle reflexes in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 260:78-89.

Kessler, RC, Stang, PE, Wittchen, HU, Ustun, TB, Roy-Burne, PP, Walters, EE. 1998. Lifetime panic-depression comorbidity in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 55:801-808.

Killcross, S, Robbins, TW, Everitt, BJ. 1997. Different types of fear-conditioned behaviour mediated by separate nuclei within amygdala. *Nature* 388:377-380.

Kim, M, Davis, M. 1993. Lack of a temporal gradient of retrograde amnesia in rats with amygdala lesions assessed with the fear-potentiated startle paradigm. *Behav Neurosci* 107:1088-92.

Klein, DF. 1993. False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions: An integrated hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 50:306-317.

Klein, E, Colin, V, Stolk, J, Lenox, RH. 1994. Alprazolam withdrawal in patients with panic disorder and generalized anxiety disorder: Vulnerability and effect of carbamazepine. *Am J Psychiatry* 151:1760-1766.

Koch, M. 1996. The septohippocampal system is involved in prepulse inhibition of the acoustic startle response in rats. *Behav Neurosci* 110:468-477.

Koch, M. 1998. How can adaptive behavioural plasticity be implemented in the mammalian brain? *Z Naturforsch* 53(7-8):593-8.

Koch, M, Ebert, U. 1998. Deficient sensorimotor gating following seizures in amygdala-kindled rats. *Biol Psychiatry* 44:290-297.

Koch, M. 1999. The neurobiology of startle. *Prog Neurobiol* 59:107-128.

Kramer, MS, Cutler, NR, Ballenger, JC, Patterson, WM, Mendels, J, Chenaukt, A, Shrivastava, R, Matzura Wolfe, D, Lines, C, Reines, S. 1995. A placebo-controlled trial of L-365,260, a CCKB antagonist, in panic disorder. *Biol Psychiatry* 37:462-466.

Kuikka, JT, Pitkanen, A, Lepola, U, Paretanen, K, Vainio, P, Bergstrom, KA, Wieler, HJ, Kaiser, KP, Mittelbach, L, Koponen, H, Leinonen, E, Riekkinen, PJ. 1995. Abnormal regional benzodiazepine receptor uptake in the prefrontal cortex in patients with panic disorder. *Eur Nucl Med* 16:273-280.

Landis, C, Hunt, WA. 1939. *The Startle pattern*. New York: Farrar.

Lang, PJ, Bradley, MM, Cuthbert, BN. 1990. Emotion, attention, and the startle reflex. *Psychol Rev* 97:377-95.

- Lang, PJ, Davis, M, Öhmann, A. 2000. Fear and anxiety: animal models and human cognitive psychophysiology. *J Affect Disord* 61:137-159.
- LeDoux, JE. 1986. Sensory systems and emotion: A model of affective processing. *Integrative Psychiatry* 4:237-248.
- LeDoux, JE. 1995. Emotion: Clues from the brain. *Annual Review of Psychology* 46:209-235.
- LeDoux, JE. 2000. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 23:155-184.
- Lesch, KP, Wiesmann, M, Hoh, A, Muller T, Disselkamp-Tietze, J, Osterheider, M, Schulte, HM. 1992. 5-HT receptor-effector system responsivity in panic disorder. *Psychopharmacology* 106:11-117.
- Liechti, ME, Baumann, C, Gamma, A, Vollenweider, FX. 2001. Effects of MDMA (ecstasy) on prepulse inhibition and habituation of startle in humans after pretreatment with citalopram, haloperidol, or ketanserin. *Neuropsychopharmacology* 24:240-252.
- Lipp, OV, Blumenthal, TD, Adam, AR. 2001. Attentional modulation of blink startle at long, short, and very short lead intervals. *Biol Psychol* 58:89-103.
- Lopiano, L, De Sperati, C, Montarolo, PG. 1990. Long-term habituation of the acoustic startle response: role of the cerebellar vermis. *Neuroscience* 35:79-84.
- Ludewig, K, Geyer, MA, Etzensberger, M, Vollenweider, FX. 2002. Stability of the acoustic startle reflex, prepulse inhibition, and habituation in schizophrenia. *Schizophr Res* 55:129-137.
- Lundh, LG, Wikstrom, J, Westerlund, J, Ost, LG. 1999. Preattentive bias for emotional information in panic disorder with agoraphobia. *J Abnorm Psychol* 108, 222-232.

- Maddock, RJ, Carter, CS, Magliozzi, JR, Gietzen, DW. 1993. Evidence that decreased function of lymphocyte beta adrenoreceptors reflects regulatory and adaptive processes in panic disorder with agoraphobia. *Am J Psychiatry* 150:1219-25.
- Mansbach, RS, Geyer, MA, Braff, DL. 1988. Dopaminergic stimulation disrupts sensorimotor gating in the rat. *Psychopharmacology* 94:507-514.
- Martinez, DL, Geyer, MA. 1997. Characterization of the disruptions of prepulse inhibition and habituation of startle induced by alpha-ethyltryptamine. *Neuropsychopharmacology* 16:246-255.
- Matto, V, Harro, J, Allikmets, L. 1997. The effects of cholecystokinin A and B receptor antagonists on exploratory behaviour in the elevated zero-maze in rat. *Neuropharmacology* 36:389-396.
- McNally, RJ, Amir, N, Louro, CE, Lukach, BM, Riemann, BC, Calama, JE. 1994. Cognitive processing of idiographic emotional information in panic disorder. *Behav Res Ther* 32: 119-122.
- Mishkin, M, Aggleton, J. 1981. Multiple function contributions of the amygdala in the monkey. In: Ben-Ari, Y (Ed.), *The Amygdala Complex*. New York: Elsevier, pp. 409-422.
- Morgan III, CA, Grillon, C, Southwick SM, Davis, M, Charney, DS. 1995. Fear-potentiated startle in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 38:378-385.
- Morgan III, CA, Grillon, C, Southwick, SM, Davis, M, Charney, DS. 1996. Exaggerated acoustic startle reflex in gulf war veterans with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 153:64-68.
- Morris, J, Frith, C, Perret, D, Rowland, D, Young, A, Calder, A, Dolan, R. 1996. A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature* 383:812-815.

- Mortimore, C, Anderson, IM. 2000. d-Fenfluramine in panic disorder: a dual role for 5-hydroxytryptomine. *Psychopharmacology* 149:251-258.
- Morton, N, Gray, NS, Mellers, J, Toone, B, Lishman, WA, Gray, JA. 1994. Prepulse inhibition in temporal lobe epilepsy. *Proc Eur Behav Pharmacol Soc*, Abstract:191.
- Nordahl, TE, Semple, WE, Gross, M, Mellman, TA, Stein, MB, Goyer, P, King, AC, Uhde, TW, Cohen, RM. 1990. Cerebral glucose metabolic differences in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology* 3:261-272.
- Oehman, A, Soares, JJF. 1994. "Unconscious anxiety": phobic responses to masked stimuli. *J Abnorm Psychol* 103:231-240.
- Ornitz, EM, Guthrie, D. 1989. Long-term habituation and sensitization of the acoustic startle response in the normal adult human. *Psychophysiology* 26:166-173.
- Orr, SP, Lasko, NB, Shalev, AY, Pitman, RK. 1995. Physiologic responses to loud tones in Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. *J Abnorm Psychol* 104:75-82.
- Perry, W, Geyer, MA, Braff, DL. 1999. Sensorimotor gating and thought disturbance measured in close temporal proximity in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 56:277-81.
- Perry, W, Minassian, A, Feifel, D, Braff, DL. 2001. Sensorimotor gating deficits in bipolar disorder patients with acute psychotic mania. *Biol Psychiatry* 50:418-24.
- Petrinovich, L, Peeke, HV. 1973. Habituation to territorial song in the White-crowned sparrow (*Zonotrichia leucophrys*). *Behav Biol* 8:743-748.
- Phillips, MA, Langley, RW, Bradshaw, CM, Szabadi, E. 2000. The effects of some antidepressant drugs on prepulse inhibition of the acoustic startle (eyeblink) response and the N1/P2 auditory evoked response in man. *J Psychopharmacol* 14:40-45.

Pichot, W, Hansenne, M, Gonzalez Moreno, A, Ansseau, M. 1995. Growth hormone response to apomorphine in panic disorder: comparison with major depression and normal controls. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 245:306-308.

Pilz, PKD, Schnitzler, HU. 1996. Habituation and sensitization of the acoustic startle response in rats: amplitude, threshold, and latency measures. *Neurobiol Learning Memory* 66: 67-79.

Reiman, EM, Raichle, ME, Butler, FK, Herscovitch, P, Robins, E. 1984. A focal brain abnormality in panic disorder, a severe form of anxiety. *Nature* 310:683-685.

Reiman, EM, Raichle, ME, Robins, E, Butler, FK, Herscovitch, P, Fox, P, Perlmutter, J. 1986. The application of positron emission tomography to the study of panic disorder. *Am J Psychiatry* 143:469-77.

Rigdon, GC, Viik, K. 1991. Prepulse inhibition as a screening test for potential antipsychotics. *Drug Dev Res* 23:91-99.

Rosen, JB, Davis, M. 1988. Enhancement of acoustic startle by electrical stimulation of the amygdala. *Behav Neurosci* 2:195-202.

Rosen, JB, Davis, M. 1990. Enhancement of electrically elicited startle by amygdaloid stimulation. *Physiol Behav* 48:343-9.

Roth, W, Ehlers, A, Taylor, CB, Margraf, J, Agras, WS. 1990. Skin conductance habituation in panic disorder patients. *Biol Psychiatry* 27:1231-43.

Roy-Byrne, PP, Cowley, DS, Greenblatt, DJ, Shader, RI, Hommer, D. 1990. Reduced benzodiazepine sensitivity in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 47:534-548.

Sarter, M, Markowitsch, HJ. 1985. Involvement of the amygdala in learning and memory: a critical review, with emphasis on anatomical relations. *Behav Neurosci* 99:342-380.

Salkovskis, PM, Clark, DM. 1993. Panic disorder and hypochondriasis. *Adv Behav Res Ther* 15: 23-48.

Schachinger, H, Muller, BU, Strobel, W, Langewitz, W, Ritz, R. 1999. Midazolam effects on prepulse inhibition of the acoustic blink reflex. *Br J Clin Pharmacol* 47:421-426.

Schauz, C, Koch, M. 1999. Lesions of the nucleus basalis magnocellularis do not impair prepulse inhibition and latent inhibition of fear-potentiated startle in the rat. *Brain Res* 2;815:98-105.

Schuckit, MA, Tipp, JE, Bucholz, KK, Nurnberger, JI Jr, Hesselbrock, VM, Crowe, RR, Kramer, J. 1997. The life-time rates of three major mood disorders and four major anxiety disorders in alcoholics and controls. *Addiction* 92:1289-1304.

Sheehan DV. 1999. Current concepts in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry Suppl* 18:16-21.

Silverstein, LD, Graham, FK, Calloway, JM. 1980. Preconditioning and excitability of the human orbicularis oculi reflex as a function of state. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 48:406-417.

Singh, L, Lewis, AS, Field, MJ, Hughes, J, Woodruff, GN. 1991. Evidence for an involvement of the brain cholecystokinin B receptor in anxiety. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88:1130-1133.

Spiegel, DA. 1998. Efficacy studies of alprazolam in panic disorder. *Psychopharmacol Bull* 34:191-195.

Spielberger, CD, Gorsuch, RL, Lushene, RE. 1970. *STAI, Manual for the State-Trait-Anxiety-Inventory*. Palo Alto: Consulting Psychologist Press. 75 p.

Swerdlow, NR, Braff, DL, Taaid, N, Geyer, MA. 1994. Assessing the validity of an animal model of deficient sensorimotor gating in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 51:139-154.

Swerdlow, NR, Benbow, CH, Zisook, S, Geyer, MA, Braff DL. 1993. A preliminary assessment of sensorimotor gating in patients with obsessive compulsive disorder (OCD). *Biol Psychiatry* 33:298-301.

Swerdlow, NR, Caine, SB, Braff, DL, Geyer, MA. 1992. The neural substrates of sensorimotor gating of the startle reflex: a review of the recent findings and their implications. *J Psychopharmacol* 6:176-190.

Swerdlow, NR, Paulsen, J, Braff, DL. 1995. Sensory gating deficits in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 58:192-200.

Swerdlow, NR, Zinner, S, Hartston, H, Fillion, D, Magulac, M. 1994. Central inhibitory deficits in OCD and tourette syndrome. *Biol Psychiatry* 35:615-747.

Swerdlow, NR, Geyer, MA. 1998. Using an animal model of deficient sensorimotor gating to study the pathophysiology and new treatments of schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 24:285-301.

Swerdlow, NR, Geyer, MA, Braff, DL. 2001. Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat: current knowledge and future challenges. *Psychopharmacology* 156:194-215. Review.

Targum, DS, Marshall, LE. 1989. Fenfluramine provocation of anxiety in patients with panic disorder. *Psychiatry Res* 28:295-306.

Uhlde, TW. 1990. Caffeine provocation of panic: A focus of biological mechanism. In: JC Ballenger (Ed.), *Neurobiology of panic disorder*. New York:Wiley-Liss, pp. 219-242.

Van Megen, HJ, Westenberg, HG, den Boer, AJ, Kahn, RS. 1996. Cholecystokinin in anxiety. *Eur Neuropsychopharmacol* 6:263-80. Review.

Vollrath, M, Angst, J. 1989. Results of the Zurich Cohort Study: Course of anxiety and depression. *Psychiatry and Psychobiology*, 4:307-313.

Wan, FJ, Swerdlow, NR. 1997. The basolateral amygdala regulates sensorimotor gating of acoustic startle in the rat. *Neuroscience* 76:715-724.

Weissman, MM. 1993. Family genetic studies of panic disorder: A decade of progress. *J Psychiatr Res* 27:69-78.

Wittchen, HU. 1988. Natural course and spontaneous remissions of untreated anxiety disorders: Results of the Munich Follow-up study (MFS). In: Hand, I. and Wittchen, HU (Eds.), *Panic and phobias 2: Treatments and variables affecting course and outcome*. Berlin:Springer, pp 3-17.

Wittchen, HU, Pfister, H. 1997. DIA-X-Interview. Frankfurt: Swets Test Services. 201 p.

Wittchen, HU, Kessler, RC, Pfister, H, Lieb, M. 2000. Why do people with anxiety disorders become depressed? A prospective-longitudinal community study. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 406:14-23.

Zhang J, Engel JA, Jackson DM, Johansson C, Svensson L. 1997. (-)Alprenolol potentiates the disrupting effects of dizocilpine on sensorimotor function in the rat. *Psychopharmacology* 132:281-288.

Zohar, J, Westenberg, HG. 2000. Anxiety disorders: a review of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Suppl* 443:39-49.

Zwanzger, P, Baghai, TC, Schuele, C, Strohle, A, Padberg, F, Kathmann, N, Schwarz, M, Moller, HJ, Rupprecht, R. 2001. Vigabatrin decreases cholecystokinin-tetrapeptide (CCK-4) induced panic in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 25:699-703.

10. ANHANG

10.1 Abbildungen

Abb. 1. Schreckreflex Amplituden

Patienten mit Panikstörung zeigen signifikant erhöhte Schreckreflex-Amplituden in Block 3 und 4.

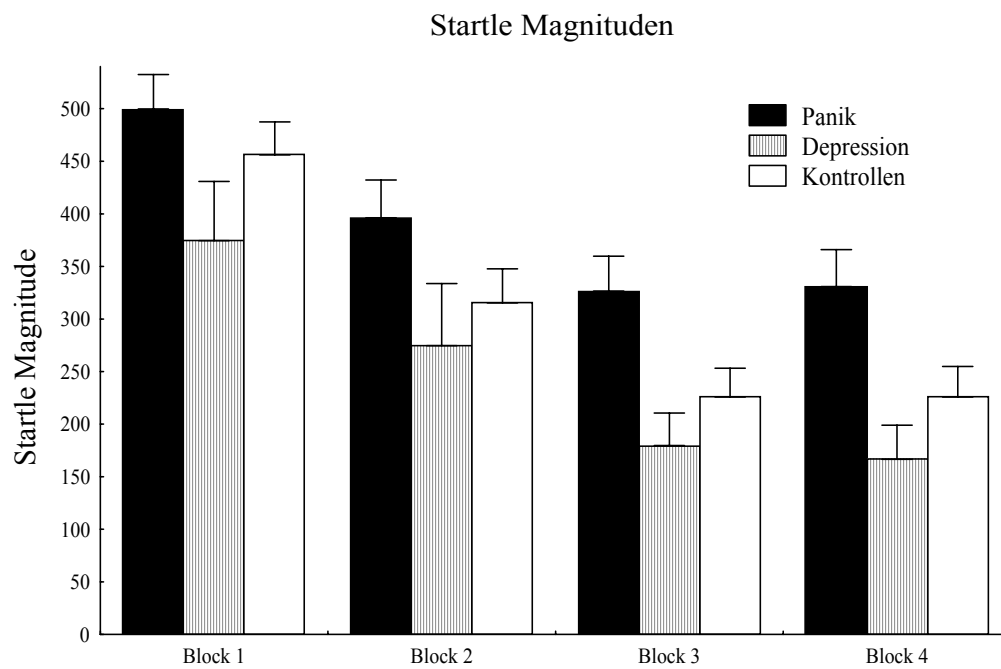


Abb. 2. Habituation (in %)

Dargestellt sind Patienten mit Panikstörung, Depression und Kontrollen. Panikpatienten zeigen im Vergleich zu Patienten mit Depression und Kontrollen eine Verminderung in der Habituation.

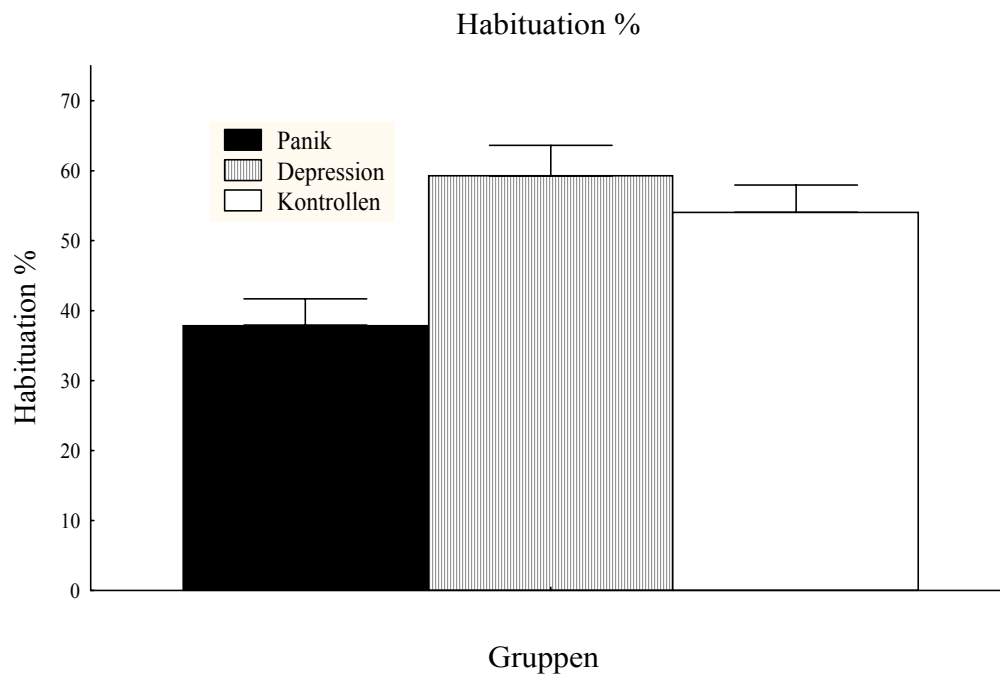


Abb. 3. Präpuls-Inhibition (in %)

PPI mit fünf Konditionen (pp30, 60, 120, 240, and 2000 ms) für Kontrollen und Patienten mit Panikstörung und Depression. Patienten mit Panikstörung zeigen eine verminderte PPI in den Konditionen pp 30, 60, 120, 240 und 2000 ms.

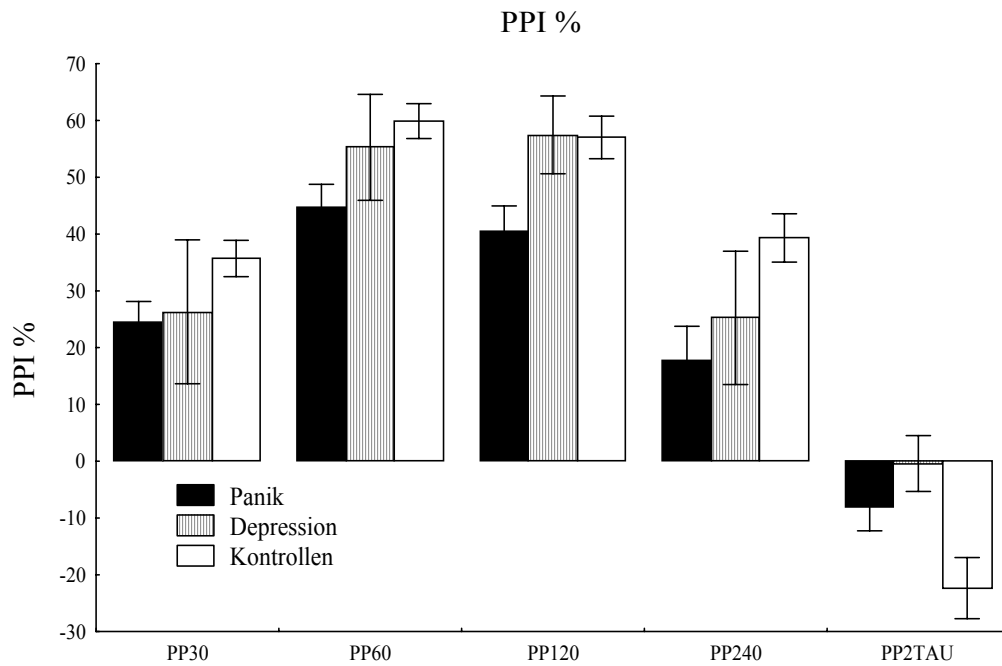


Abb. 4. Korrelation zwischen Trait-Angst und PPI (pp240)

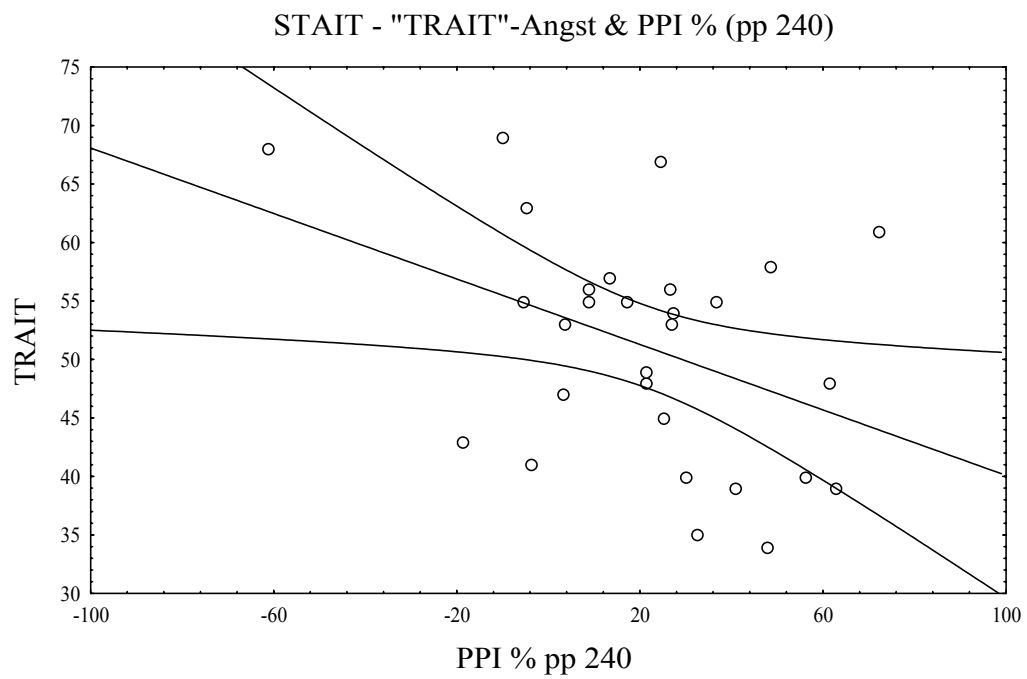


Abb. 5. Korrelation zwischen State-Angst und PPI (pp30)

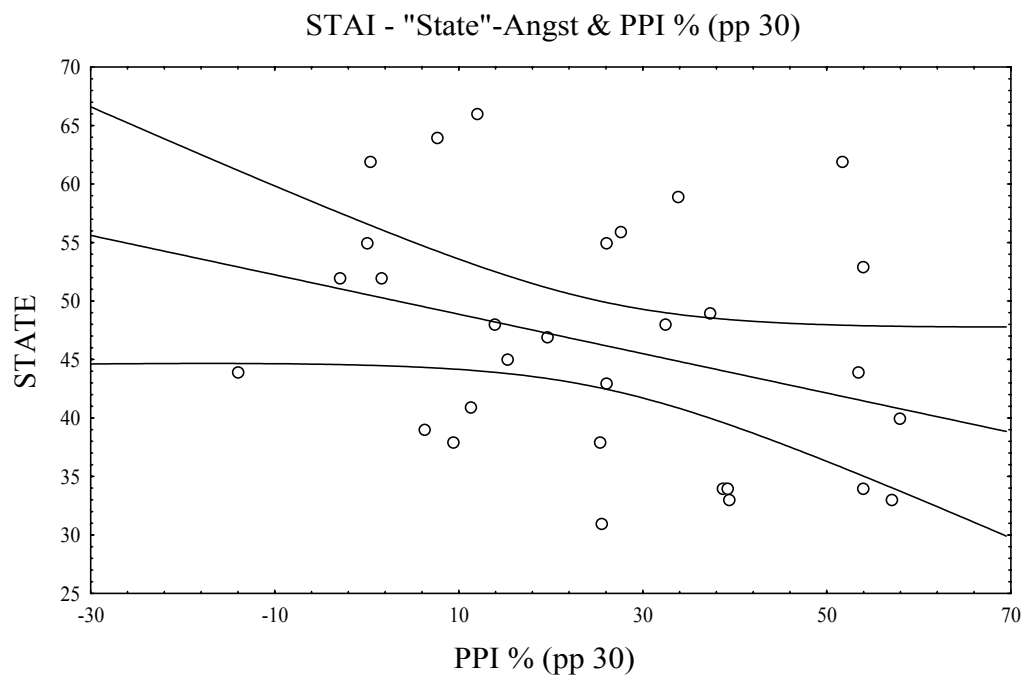


Abb. 6. Korrelation zwischen State-Angst und PPI (pp2000)

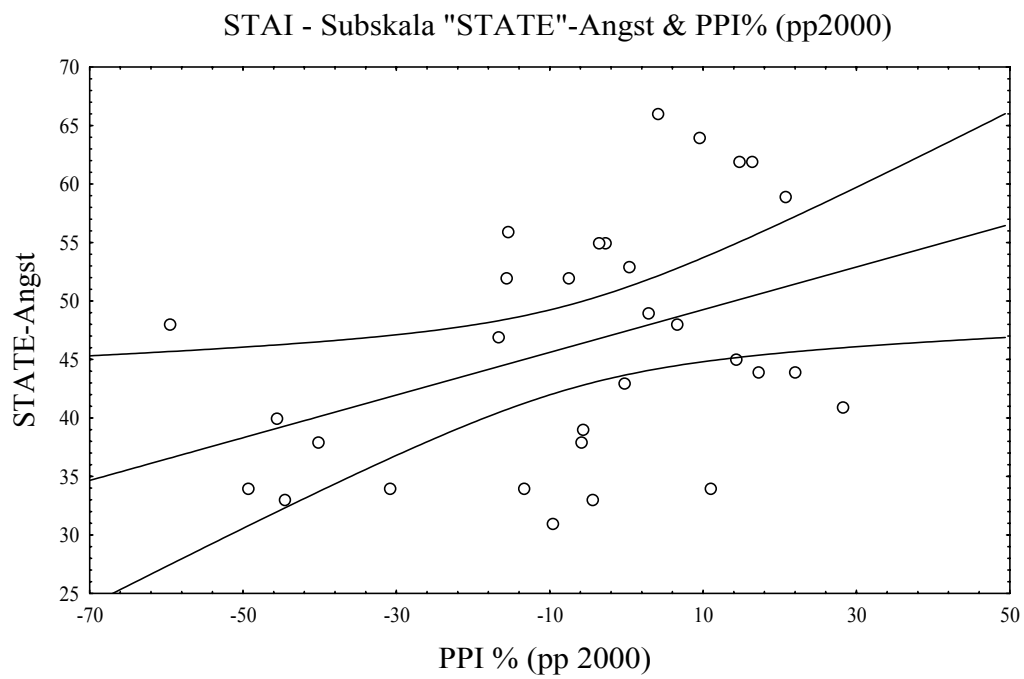


Abb. 7. Korrelation zwischen Ängstlichkeit im SCL-90 und PPI (pp30)

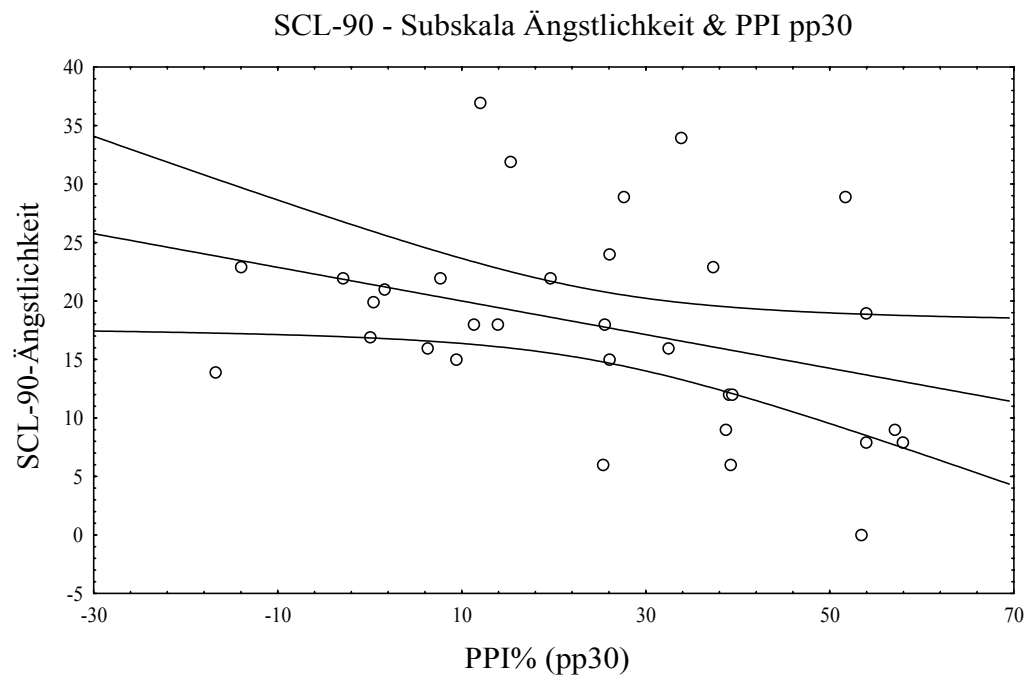


Abb. 8. Korrelation zwischen Ängstlichkeit im SCL-90 und PPI (pp2000).

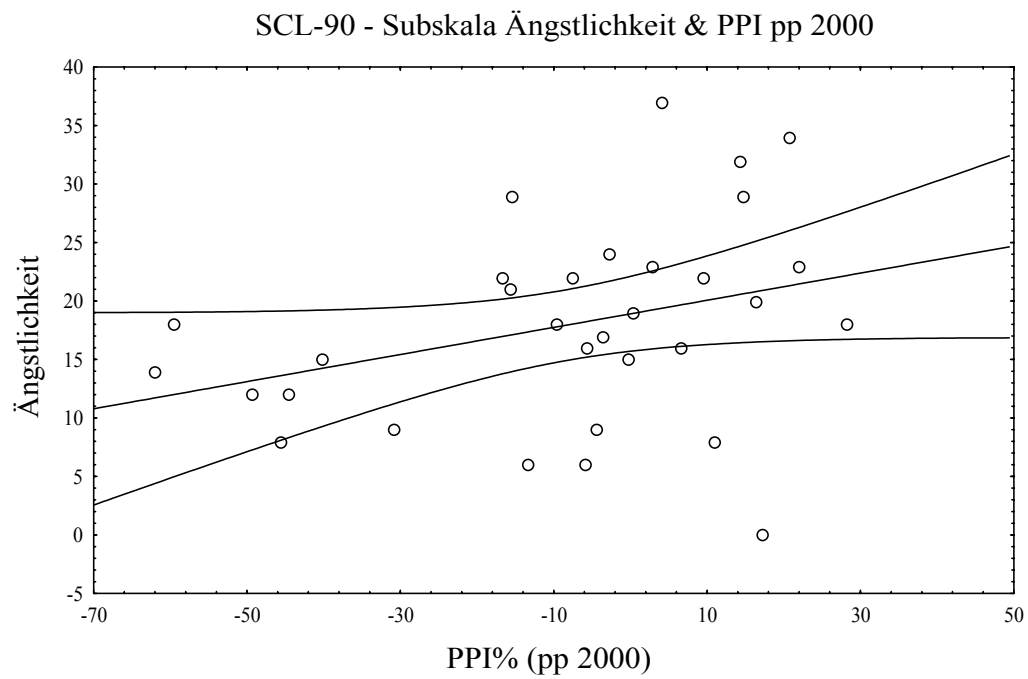
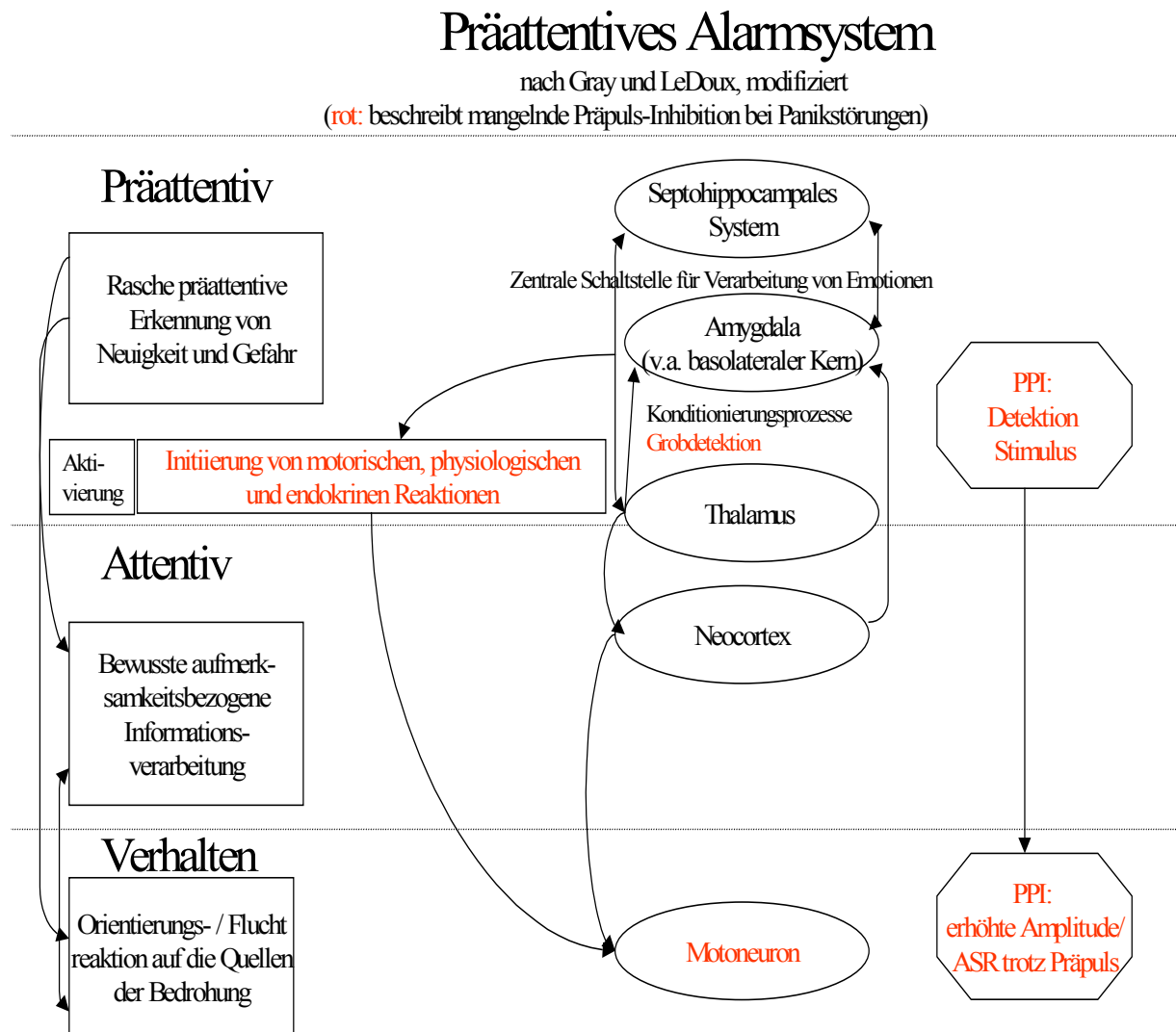


Abb. 9. Das präattentive Alarmsystem



11 DANKSAGUNG UND LEBENSLAUF

11.1 Danksagung

Mein besonderer Dank gebührt Herrn PD Dr. Franz X. Vollenweider, Universität Zürich, für die hervorragende Betreuung und intensive wissenschaftliche Zusammenarbeit. Ein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Daniel Hell für die Ermöglichung dieser Promotion an der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich. Für die gute Kooperation bei der Rekrutierung von Patienten bedanke ich mich bei Herrn Dr. Mario Etzensberger, Chefarzt der Klinik Königsfelden, und der Forschungsabteilung der Psychiatrischen Dienste des Kantons Aargau. Für die wegweisende Zusammenarbeit und Unterstützung möchte ich Prof. Mark A. Geyer, Universität San Diego Kalifornien, sowie für interessante Hinweise und Diskussionen Prof. Martin P. Paulus, Universität San Diego Kalifornien, danken.

11.2 Curriculum Vitae

Stephan Ludewig geboren am 03. Januar 1968 in Celle, Deutschland, als Sohn von Hagen H. Ludewig und Christa Ludewig, geb. Jacob, Deutschland.

Schule und Ausbildung:

1974-1988 Grundschule bzw. privates Gymnasium in Trägerschaft der evangelisch-lutherischen Landeskirche Hannover (Abitur 17.05.88).

1988-90 Studium Generale, Universitäten Hannover und Göttingen.

1991-98 Studium der Psychologie, Diplom (Universität Göttingen, Biologische Fakultät).

Wissenschaftliche Tätigkeit:

1998 Diplom-Kandidat am Psychologischen Institut der Universität Bern (Prof. Dr. phil. F. Caspar).

Seit 2001 Forschungspsychologe an der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich, Abteilung Klinische Forschung (PD Dr. med. F.X. Vollenweider).

Seit 2001 Lehrbeauftragter der medizinischen Fakultät, Universität Zürich.